Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 127 del 1° giugno 1996 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Sabato, 1° giugno 1996** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 88

MINISTERO DELLA SANITÀ

Linee-guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano sanitario nazionale per il triennio 1994-1996, relativo all'azione programmata «Prevenzione e cura delle malattie oncologiche», concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

Linee-guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano sanitario nazionale per il triennio 1994-1996, relativo all'azione programmata «Prevenzione e cura delle malattie oncologiche», concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia:

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Linee-guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano sanitario nazionale per il triennio 1994-1996, relativo all'azione programmata «Prevenzione e cura delle malattie oncologiche», concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia.

La Commissione oncologica nazionale, che opera presso il servizio per la vigilanza sugli enti del Ministero della sanità, ha elaborato, in ottemperanza a quanto previsto dal Piano sanitario nazionale e in particolare dall'azione programmata «Prevenzione e cura delle malattie oncologiche», un piano di interventi nel settore delle patologie neoplastiche, qui di seguito riportati:

Priorità nel settore dell'epidemiologia oncologica

Questo documento analizza le modalità di rilevazione e raccolta dati epidemiologici in campo oncologico senza addentrarsi in temi specifici quali, ad esempio, il controllo del fumo di tabacco attraverso provvedimenti legislativi e l'applicazione della normativa CEE nel settore della produzione ed utilizzo di composti cancerogeni, temi sui quali l'evidenza scientifica non necessita peraltro di ulteriori contributi.

Il documento sviluppa e approfondisce il breve accenno all'epidemiologia contenuto nelle linee guida elaborate, su indicazione della Commissione Oncologica Nazionale, dal Ministero della Sanità.

Gli aspetti più rilevanti i evidenziati dal gruppo di lavoro sono:

- **ottimizzazione e riqualificazione delle attività epidemiologiche**
- **monitoraggio epidemiologico dei tumori**
- **programmazione sanitaria e valutazione degli interventi.**

Ottimizzazione e riqualificazione delle attività epidemiologiche

In Italia, le attività di rilevazione e raccolta dati epidemiologici sui tumori si svolgono solo in alcune aree geografiche, in situazioni ed istituzioni molto eterogenee (Istituti Tumori, Istituti Universitari, Servizi Ospedalieri, Osservatori Epidemiologici, Registri Tumori, ecc.). Tutto questo non facilita la programmazione di obiettivi comuni a livello nazionale ed ostacola l'attività degli operatori del settore (epidemiologi dei tumori).

Esistono comunque strutture che hanno al loro interno gruppi di epidemiologi che dedicano alla patologia neoplastica una parte sostanziale o prevalente della loro attività.

Una prima ricognizione di queste strutture include:

- Registri Tumori di popolazione e d'organo già operativi;
- Servizi di Epidemiologia degli IRCCS Oncologici;
- Servizio di Epidemiologia dei Tumori USL 1, Torino;

- Cattedra di Epidemiologia dei Tumori, Università di Torino;
- Istituto Mario Negri, Milano;
- Istituto di Biometria, Università di Milano;
- Registro Tumori, Regione Veneto;
- Centro per lo Studio e la Prevenzione dei Tumori, Firenze;
- Istituto Superiore di Sanità, Roma;
- Osservatorio Regione Lazio, Roma;
- ISPESL, Roma.

L'epidemiologia in Italia presenta tuttavia problemi culturali e strutturali che si ripercuotono anche in ambito oncologico:

1. formazione: i posti in pianta organica dei servizi di epidemiologia presso gli Istituti di ricerca, fatti salvi specifici regolamenti interni, o presso gli altri enti appartengono all'area "Salute Pubblica" e, come tali, prevedono come specializzazioni abilitanti solo "Igiene" e "Medicina del Lavoro". I programmi di questi corsi di specializzazione hanno, però, una corrispondenza molto parziale con l'attività degli epidemiologi che si occupano del settore oncologico;
2. piante organiche: la struttura dei Servizi di Epidemiologia nell'ambito delle USL e della maggior parte degli Istituti di ricerca pubblica ricalca quella dei reparti assistenziali. E' perciò gravemente carente per quanto riguarda:

a) la coesistenza, nei diversi livelli, di personale con differenti tipi di laurea. Attualmente i Servizi di Epidemiologia sono fortemente penalizzati dall'impossibilità di assumere, come dipendenti del Servizio Sanitario Nazionale, personale che non sia laureato in Medicina o Biologia. L'apporto di altri tipi di lauree (es. statistica, informatica, ecc.) ha invece un ruolo rilevante nell'epidemiologia dei Paesi più sviluppati;

b) assenza di personale tecnico esecutivo (i "research assistants" della tradizione anglosassone).

Il ridotto numero di personale di segretaria previsto dalle piante organiche delle Divisioni assistenziali non consente di svolgere la notevole mole di lavoro esecutivo proprio delle indagini epidemiologiche (raccolta, archiviazione e elaborazione di dati). I Servizi di Epidemiologia dei Tumori sono, inoltre, costantemente penalizzati nella attribuzione delle infermiere professionali (peraltro di solito insufficienti) e non hanno figure intermedie, analoghe a quelle dei tecnici per laboratori, quali archivisti, programmatori ecc.. L'assenza di tali figure professionali esecutive rende la raccolta e la gestione dei dati epidemiologici difficile e discontinua.

La mancata identificazione ed incentivazione di figure tecnico-segretariali comporta anche un eccessivo turn-over del personale e determina carenze nell'addestramento specifico che si ripercuotono negativamente sulla qualità del lavoro prodotto;

3. insufficiente coordinamento con strutture di ricerca e banche dati esterne quali l'Istituto Centrale di Statistica, l'Istituto Nazionale della Nutrizione, le Agenzie Informatiche Regionali, ecc..

Gli scambi di informazioni, essenziali per l'epidemiologia dei tumori, sono per lo più lenti, poco sistematici e gravati di notevoli difficoltà burocratiche. Ciò comporta spesso la rinuncia a importanti indagini che presupporrebbero l'utilizzo locale di statistiche nazionali, o la duplicazione, inutile e costosa, di dati di vario tipo.

Monitoraggio epidemiologico dei tumori

Registrazione dei dati di incidenza e mortalità relativi alla patologia tumorale.

I Registri Tumori si sono sviluppati in Italia nell'ultimo decennio, soprattutto nel Centro-Nord.

E' indispensabile assicurare l'attività futura dei Registri di popolazione già operativi sul territorio nazionale attraverso la stabilizzazione, il riconoscimento funzionale e l'ampliamento, ove necessario per esigenze di funzionamento, del personale esistente.

L'attivazione di Registri Tumori in altre aree deve essere subordinata sia alla disponibilità di dati di adeguata qualità, sia a priorità di intervento all'interno della programmazione sanitaria nell'area interessata e a livello nazionale.

Allo scopo di coordinare e rendere il più possibile omogenea l'attività di registrazione sul territorio nazionale, è opportuna la collaborazione tra i Registri Tumori esistenti.

La stima dei tassi di incidenza è il livello minimo di produzione richiesto ad un Registro Tumori. Il Registro Tumori è strumento essenziale per molteplici attività epidemiologiche quali lo studio della sopravvivenza per soggetti affetti da tumore, la valutazione di programmi di intervento di prevenzione primaria e secondaria, il linkage con altre banche-dati o banche di materiale biologico esistenti o create ad hoc, il supporto di studi analitici di popolazione o di studi di epidemiologia clinica per la valutazione della qualità dei trattamenti a livello di un'area geografica.

Il diffondersi della informatizzazione nel corso degli anni Ottanta, a livello regionale e nazionale, ha aumentato per i Registri Tumori la possibilità di svolgere indagini epidemiologiche.

E' importante, a questo riguardo, evitare che l'uso di dati sanitari individuali, indispensabili per l'adeguato svolgimento di ricerche epidemiologiche di estrema utilità per la pianificazione di interventi di sanità pubblica, sia limitato da drastiche restrizioni legislative volte a proteggere la confidenzialità delle informazioni.

Epidemiologia Analitica

L'attività epidemiologica di rilevazione dati non deve essere limitata alla registrazione dei tumori.

Ai fini di sanità pubblica, il primo obiettivo dell'epidemiologia dei tumori è il riconoscimento di determinanti dello sviluppo dei tumori e della mortalità e sopravvivenza di chi ne viene colpito.
Gli studiosi di epidemiologia dei tumori in Italia (per lo più nelle strutture menzionate all'inizio del documento) hanno prodotto negli anni passati studi di epidemiologia analitica in campo oncologico di alta qualità che hanno suscitato interesse in campo nazionale e internazionale. La ricerca è stata per lo più sostenuta da finanziamenti ad hoc (Consiglio Nazionale delle Ricerche, Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori). L'epidemiologia analitica rappresenta un momento di continuità rispetto all'epidemiologia descrittiva e deve quindi, per fini scientifici, formativi e di prevenzione, essere sostenuta in maniera più adeguata. Come per l'epidemiologia descrittiva, è necessario promuovere studi collaborativi nazionali per l'esecuzione di indagini di grandi dimensioni e di qualità ottimale in tempi brevi.

Programmazione sanitaria e valutazione degli interventi

L'area diagnostico-assistenziale rappresenta un settore di applicazione in progressivo sviluppo dell'approccio valutativo della ricerca epidemiologica in oncologia. La crescente complessità e i costi elevati dell'assistenza sanitaria per pazienti oncologici, rendono necessarie valutazioni preliminari e stime continue dell'efficacia e dell'efficienza degli interventi sanitari.
Per l'epidemiologia si tratta di applicare al settore diagnostico-assistenziale le metodologie di raccolta dati già menzionate.
I settori di applicazione di metodologie epidemiologiche sino ad oggi privilegiati sono stati gli screening di popolazione per la diagnosi precoce di alcuni tumori e gli studi clinici randomizzati per la valutazione di nuove terapie. In questi settori la ricerca italiana ha prodotto numerosi risultati scientifici di rilievo internazionale. Nuovi schemi, anche di tipo semi-sperimentale, sono utili al fine di associare costantemente la pratica sanitaria ad una valutazione di efficacia.
L'epidemiologia clinica si avvale, ovviamente, di una stretta collaborazione con gli esperti clinici e, per gli studi sul rapporto costi-efficacia, anche con amministratori ed esperti di economia sanitaria. Va ricordata infine l'importanza, in questo settore, del coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale.

Raccomandazioni

1. Si raccomanda che le regioni costituiscano **Centri di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione dei tumori** che agiscano all'interno delle reti oncologiche regionali (Poli

oncologici, centro di riferimento oncologico regionale, osservatorio epidemiologico, Commissione Oncologica Regionale) o che operino in stretto rapporto con esse, con compiti di:

- valutare il rischio cancerogeno nell'ambiente di vita e di lavoro o fornire il supporto metodologico per la attuazione degli interventi;
- contribuire (o attivare se non già esistente) alla raccolta e produzione di documentazione sui rischi cancerogeni ambientali e diffondere informazioni sui rischi di cancerogenicità;
- condurre ricerche e fornire il supporto metodologico per studi eziologici;
- condurre studi e fornire il supporto metodologico per studi sulla diagnosi e cura del cancro;
- valutare, a livello di popolazione, incidenza e mortalità per cancro e sopravvivenza per specifiche patologie in relazione allo stadio della malattia;
- fornire il supporto metodologico per la pianificazione e l'attuazione di interventi di prevenzione primaria e secondaria;
- valutare l'efficacia di programmi di screening per i tumori e l'impatto di programmi di prevenzione primaria rivolti alle persone e agli ambienti di vita e di lavoro;
- contribuire alla valutazione della qualità dell'assistenza oncologica e dell'esaustività della applicazione di protocolli diagnostici e terapeutici a livello di popolazione;
- contribuire alla organizzazione e valutazione dei sistemi informativi sanitari di rilevanza oncologica, in particolare attraverso il raccordo tra i centri di Assistenza Oncologica Integrata del Servizio Sanitario.

I Centri di Riferimento per la Epidemiologia e Prevenzione dei Tumori possono essere costituiti attraverso l'aggregazione in dipartimenti di Servizi di Epidemiologia e di Registri Tumori eventualmente già esistenti negli IRCCS, negli Osservatori Epidemiologici, nelle Aziende sanitarie e nelle Università.

Nei Centri di Riferimento è da prevedere l'apporto di competenze cliniche, biologiche, chimico-fisiche, igienistiche pertinenti alle attività svolte.

La differente numerosità della popolazione nelle regioni italiane suggerisce di valutare attentamente l'opportunità di attivare Centri di riferimento per l'Epidemiologia in tutte le regioni. Possono invece, a tale scopo, essere promosse forme di consorziamento tra regioni.

2. Nel settore dell'epidemiologia oncologica è necessario consolidare quanto già esistente per cui si conferma la priorità della definizione delle piante organiche, dei relativi profili professionali per laureati, tecnici e amministrativi.

3. Si raccomanda di raccordare, attraverso opportune modalità (ad esempio una conferenza permanente), i Centri di riferimento regionali per l'Epidemiologia e la prevenzione dei tumori con l'Istituto centrale di Statistica, l'Istituto Nazionale della Nutrizione, l'Istituto Superiore di Sanità e le Agenzie Informatiche regionali.

Linee guida in tema di prevenzione primaria dei tumori del polmone

Nel 1990, nella Comunità Europea sono stati diagnosticati circa 175.000 nuovi casi di tumore polmonare e più di 140.000 soggetti sono deceduti per questa neoplasia. Il rapporto maschi/femmine per quanto riguarda l'incidenza è circa 4/1.

In Italia, il tumore polmonare causa circa il 29% delle morti per tumore nei maschi ed il 6% nelle femmine. La mortalità per questa neoplasia è cresciuta drammaticamente negli ultimi 30 anni, passando da 6.000 decessi nel 1959 (di cui 1.000 donne) a 30.000 nel 1989 (di cui 6.000 donne). Recentemente, mentre nei maschi si sta andando verso una stabilizzazione dei tassi di mortalità, con una tendenza alla diminuzione nelle classi d'età più giovani, nelle femmine si è osservato un marcato aumento, soprattutto nelle fasce d'età al di sopra dei 40 anni.

I nuovi casi di tumore polmonare diagnosticati annualmente in Italia sono circa 35.000.

Le terapie (chirurgica/medica/radiante) non hanno sostanzialmente modificato la prognosi dei pazienti con carcinoma polmonare e la sopravvivenza a 5 anni non supera a tutt'oggi l'1,8%. Nonostante esistano, teoricamente, i presupposti (frequenza e mortalità per la malattia) per l'attuazione di uno screening (almeno nei gruppi ad alto rischio quali i fumatori), al momento non si dispone di un test di screening idoneo. Studi che hanno impiegato la radiologia del torace vs controllo o la combinazione della radiografia con la citologia dell'espettorato vs sola radiologia, come test di screening in gruppi ad alto rischio (forti fumatori), non hanno dimostrato benefici in termini di riduzione della mortalità per tumore polmonare nel gruppo di studio rispetto al braccio di controllo. E' stata osservata una anticipazione diagnostica a cui non ha corrisposto una riduzione significativa del numero di decessi per carcinoma polmonare in seguito all'applicazione del test di screening, indicando con questo che le metodiche di screening adottate tendevano ad identificare precocemente i tumori ad evoluzione più lenta e, verosimilmente, a prognosi di per sé migliore.

L'impiego, prospettato di recente, di marcatori biologici in popolazione asintomatica, al momento, non ha fornito indicazioni sufficienti per raccomandare una più ampia valutazione di queste metodiche su base di popolazione.

Non esiste quindi, ad oggi, un razionale che giustifichi l'applicazione di procedure di screening per il carcinoma polmonare, neppure nei gruppi ad alto rischio.

Anche l'approccio chemiopreventivo, basato sull'impiego di vitamine (α-tocoferolo, β-carotene), al momento non si è dimostrato di alcuna utilità nel ridurre l'incidenza di tumore

polmonare nei soggetti trattati o nel determinare regressione della metaplasia squamosa bronchiale nei fumatori.

In conclusione non esistono indicazioni che giustifichino attività di prevenzione secondaria per il tumore polmonare.

Il tumore del polmone e la neoplasia per la quale sono meglio conosciuti i fattori eziologici: oltre l'85% dei casi è infatti attribuibile al fumo di sigaretta. Negli anni '70 i tassi di mortalità per carcinoma polmonare sono risultati fortemente correlati con la diffusione dell'abitudine al fumo di sigaretta, inteso come numero di sigarette vendute per abitante, rilevato qualche decennio prima.

Un'indagine condotta in Italia negli anni 1990-91 ha dimostrato che il 37% dei maschi ed il 17% delle donne di età superiore a 15 anni fumava abitualmente, mentre il 14% si dichiarava ex fumatore. Rispetto ad indagini analoghe condotte negli anni '80, si e osservata una tendenza alla diminuzione dell'abitudine al fumo tra i maschi, particolarmente tra i giovani e quelli appartenenti alle classi socio-economiche più benestanti. Nelle stesse condizioni, tra le donne si è osservata una marcata tendenza all'aumento del numero di fumatrici. In generale, si fuma più nelle regioni meridionali che in quelle settentrionali, ma per quanto riguarda le donne, i tassi più elevati si riscontrano al nord e al centro.

E' stato ripetutamente sottolineato il ruolo del fumo passivo nell'eziologia del tumore polmonare: sono stati riportati aumenti di lesioni istologiche pretumorali e della mortalità per tumore polmonare tra non fumatori esposti al fumo di sigaretta nell'ambiente domestico (mogli non fumatrici di fumatori). Il 17% dei tumori polmonari tra i non fumatori potrebbe essere attribuito ad alti livelli di esposizione al fumo ambientale durante le prime fasi della vita e l'adolescenza.

L'inquinamento atmosferico sembra essere un modesto fattore di rischio per microcitoma, tumore a grandi cellule e adenocarcinoma; numerosi studi indicano che, dopo aggiustamento per fumo di sigaretta, il rischio di tumore polmonare nelle aree urbane è aumentato di un fattore 1.5 in confronto alle aree rurali. La quantificazione del contributo dell'inquinamento al rischio di tumore polmonare resta comunque da determinare.

Il rischio associato all'esposizione a Radon in ambiente domestico sembra essere modesto e sembra avere un ruolo più marcato nei non fumatori.

L'esposizione in ambiente di lavoro a numerose sostanze (cromo, asbesto, carbone, derivati del petrolio, piombo inorganico, arsenico) è risultata associata ad un eccesso di tumore polmonare. Queste sostanze sono state inserite dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) nelle tabelle delle sostanze a rischio. In molti studi, tuttavia, dopo aggiustamento per abitudine al fumo, il rischio osservato per le diverse sostanze diminuisca in maniera importante.

Visti i presupposti, le risorse disponibili per la prevenzione dovrebbero essere indirizzate verso la **prevenzione primaria** che, a lungo termine, potrebbe portare ad una riduzione dell'incidenza di tumore polmonare.

Secondo le indicazioni della WHO (National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines 1994) il più efficace sistema di prevenzione primaria è rappresentato da interventi per diminuire il consumo di sigarette.

Le iniziative che hanno come scopo la diminuzione del consumo di tabacco rappresentano una sfida nell'ambito della sanità pubblica, in quanto si basano essenzialmente su attività di informazione ed educazione sanitaria e necessitano di interventi precoci (in età scolare), ripetuti nel tempo, e di monitoraggio a lungo termine.

Tre sono gli obiettivi principali nella pianificazione di interventi di prevenzione su scala nazionale:

a) impedire l'acquisizione dell'abitudine al fumo di sigaretta tra i giovani, fornendo loro strumenti che li aiutino a resistere alle pressioni sociali;

b) effettuare interventi di informazione ed educazione sanitaria di massa che consentano di raggiungere il numero più ampio possibile di soggetti. Questi modelli di intervento devono tener conto dell'impatto che ha lo stato socio-economico nella comprensione del messaggio informativo e nella traduzione nella pratica quotidiana dello stesso. Infatti, mentre la percezione del rischio associato al fumo di sigaretta è abbastanza diffusa in tutti gli strati sociali, nelle classi sociali meno abbienti c'è un più marcato atteggiamento fatalista cui consegue molto spesso un minor impegno personale;

c) politica economica: imponenti interessi commerciali pregiudicano la lotta nei confronti del fumo. Fattori importanti di ostacolo sono la presunta difesa della libertà dell'individuo (la scelta di fumare o meno) e la perdita di posti di lavoro.

   E' necessario, inoltre, venire a capo delle contraddizioni tra leggi antifumo e sostegno del governo alla manifattura del tabacco. E' "superfluo" ricordare che il tabacco è oggetto di monopolio e quindi fonte di guadagno per lo stato italiano.

L'International Association for the Study of Lung Cancer' (IASCL) ha stilato un decalogo per la lotta ai danni da fumo:

1) aumento delle tasse sul tabacco
2) restrizione sulla pubblicità delle sigarette
3) potenziamento dei programmi educativi rivolti soprattutto ai minori, alle donne e ai soldati di leva
4) divieto della vendita di sigarette ai minori
5) limitazione dell'esportazione di tabacco verso i paesi del terzo mondo
6) divieto del fumo in locali pubblici
7) riduzione dei livelli di nicotina nel tabacco

8) assistenza economica per i coltivatori di tabacco per una riconversione delle coltivazioni
9) maggiore coinvolgimento del personale sanitario nella lotta contro il fumo
10) prosecuzione della ricerca di base e della ricerca clinica applicata per gli aspetti diagnostici e terapeutici

Il decalogo, pur rappresentando un utile indicatore per gli interventi, non è sicuramente sufficiente: le proposte 1 e 4 verosimilmente si dimostreranno inefficaci, mentre non si menziona assolutamente la necessità di una regolamentazione del fumo negli ambienti di lavoro per ridurre l'esposizione al fumo passivo per i non fumatori.

Nella situazione italiana attuale, le categorie sulle quali è necessario agire in maniera più massiccia sono i giovani, le donne ed i soggetti appartenenti alle classi sociali meno agiate.

Devono essere identificati obiettivi precisi.

L'obiettivo principale di interventi di prevenzione primaria è rappresentato dalla riduzione dell'incidenza di malattie cardiovascolari e di tumori delle vie respiratorie dovuti al fumo di sigaretta e della mortalità correlata.

Si identificano poi obiettivi complementari:

a) riduzione del numero di giovani che acquisiscono l'abitudine al fumo
b) incremento del numero di soggetti che cessano l'abitudine al fumo
c) riduzione dell'esposizione a cancerogeni nei luoghi di lavoro.

Modalità di intervento

A) Fumo di tabacco

Si sottolinea l'opportunità di integrare interventi effettuati in ambienti specifici, su gruppi ristretti di soggetti (scuole, ambienti di lavoro) con messaggi trasmessi da mass-media.

Interventi educativi

Gli interventi devono essere preparati e condotti sulla base di criteri riconducibili all'evidenza prodotta dagli studi valutativi. Il loro finanziamento dovrebbe essere subordinato alla possibilità di garantire il rispetto di precisi standard di qualità.

E' da sottolineare l'importanza di un intervento mirato sulle ragazze tra le quali la diffusione dell'abitudine al fumo è in crescita e che sono oggetto di campagne rivolte al pubblico femminile da parte dell'industria di tabacco.

Interventi a livello della popolazione generale

Coinvolgimento dei medici.

I medici, e in particolare i medici di famiglia, si trovano in una posizione privilegiata per condurre interventi di prevenzione primaria. Possono infatti raggiungere tutta la popolazione assistita con messaggi personalizzati e possono fornire un supporto continuato nel tempo al fumatore che prova a smettere.

E' necessario puntare su strumenti che garantiscano un aumento del livello di attenzione dei medici al problema fumo. Anche in questo caso andrebbero utilizzate quelle modalità di intervento dimostratesi efficaci. A supporto dell'azione del medico possono svolgere un ruolo determinante associazioni volontaristiche che possono offrire interventi più intensivi per forti fumatori.

Campagne di informazione

Campagne di informazione generica sono scarsamente efficaci. Le campagne pubblicitarie dovrebbero essere mirate a specifici gruppi di popolazione (ad es. ragazze, adolescenti), scegliendo gli strumenti di comunicazione (es. spot con personaggi dello spettacolo o dello sport significativi per il gruppo che si vuole raggiungere) e modulando i messaggi in funzione del target identificato (es. far leva sull'immagine di sé del non fumatore all'interno del gruppo di coetanei).

Misure legislative

Mirano a creare un ambiente in cui il fumo non e considerato come una abitudine acquisita e accettata, ma come un potenziale rischio per sé e per gli altri. In questo ambiente possono essere favoriti i tentativi di smettere. Inoltre, e non meno importante, si garantisce il diritto dei non fumatori a non essere esposti a fumo passivo.

Divieto del fumo nei locali pubblici (tutti) e nei luoghi di lavoro (con creazione di aree separate per fumatori).

Oltre alla diffusione dell'informazione sui possibili benefici a lungo termine per chi cessa l'abitudine al fumo, è di estrema importanza, fornire un supporto pratico con istituzione di centri di disassuefazione dal fumo.

E' fondamentale per l'attuazione di interventi di prevenzione secondaria la collaborazione tra organismi governativi ed organizzazioni non governative e volontaristiche (es. Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori) che possono produrre strategie fondamentali per la cultura del paese.

La Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, in particolare, da circa un ventennio sta promuovendo costantemente l'informazione sui danni da fumo attraverso la produzione di materiale ad hoc ed interventi di educazione sanitaria mirati.

Gli interventi devono essere seguiti da periodiche valutazioni per verificarne l'efficacia.

Criteri di valutazione

La valutazione degli interventi è trifasica:

a) a breve termine:

- prevalenza dei fumatori negli adolescenti e negli adulti
- percentuale di scuole, caserme militari, luoghi di lavoro dove si effettuano interventi attivi contro il fumo di sigaretta

- percentuale di corsi di formazione e di aggiornamento per insegnanti ed educatori sanitari che includono tra gli argomenti trattati le problematiche relative al fumo di sigaretta
- indagini campionarie sull'applicazione effettiva del divieto di fumo nei locali pubblici e negli ambienti di lavoro

b) a medio termine:
- comportamenti della coorte nella quale sono stati attuati gli interventi nei confronti del fumo di sigaretta per quanto riguarda la non acquisizione dell'abitudine al fumo, il raggiungimento o il mantenimento dello stato di ex fumatore
- modificazione dell'incidenza di malattie non neoplastiche correlate al fumo di sigaretta (coronariche, cardiovascolari, respiratorie)
- indagini campionarie sull'applicazione effettiva del divieto di fumo nei locali pubblici e negli ambienti di lavoro

c) a lungo termine:
- comportamenti nei confronti del fumo per quanto riguarda la non acquisizione della abitudine al fumo, il raggiungimento o il mantenimento dello stato di ex fumatore
- riduzione della mortalità per carcinoma polmonare, per altri tumori fumo-associati e malattie bronco-ostruttive
- indagini campionarie sull'applicazione effettiva del divieto di fumo nei locali pubblici e negli ambienti di lavoro.

B) Interventi di prevenzione nei confronti delle esposizioni professionali:
- individuazione degli ambienti a rischio con identificazione e introduzione di sistemi di monitoraggio e protezione dei lavoratori (protezione meccanica, rotazione periodica in diversi settori), in accordo con le disposizioni legislative del D.L. 626/94;
- programmi di informazione per i lavoratori sui rischi conseguenti all'esposizione alle sostanze cancerogene presenti negli ambienti di lavoro;
- in relazione al dimostrato sinergismo tra esposizione professionale e fumo di sigaretta, all'interno dei luoghi di lavoro è opportuno associare al monitoraggio e alla protezione dai cancerogeni anche il monitoraggio dell'abitudine al fumo.

<u>Criteri di valutazione</u>

a) a breve termine:
- diminuzione significativa dei lavoratori esposti a cancerogeni noti sul luogo di lavoro

b) a breve termine: nessuno

c) a lungo termine:
- riduzione dell'incidenza di tumori indotti dall'esposizione professionale.

Proposte operative in tema di prevenzione secondaria del cervico-carcinoma uterino

Premessa

La mortalità per tumore dell'utero è diminuita di oltre il 40% negli ultimi 40 anni, passando da 14 casi ogni 100.000 donne nel 1955 a 8 casi ogni 100.000 donne nel 1985.
I dati ISTAT non differenziano tra morti attribuibili a carcinoma della cervice uterina e morti attribuibili a carcinoma del corpo dell'utero. Tuttavia, analisi di popolazione effettuate tenendo conto delle coorti di nascita, consentono una discriminazione almeno approssimativa in quanto il tumore della cervice uterina ha un'insorgenza più precoce rispetto al tumore dell'endometrio.
La riduzione di mortalità è stata osservata soprattutto nelle coorti più giovani, suggerendo indirettamente che gran parte di essa sia da attribuire alla diminuita mortalità per tumore della cervice uterina.
Attualmente si stima che ogni anno in Italia siano diagnosticati circa 3.500 nuovi casi di cervico-carcinoma e che si registrino almeno 1.500 decessi per questo tumore.
Al momento, non esistono indicazioni per interventi di prevenzione primaria per i tumori della cervice uterina, mentre sono molto chiare le indicazioni a favore di interventi di prevenzione secondaria.
Il razionale per l'introduzione dello screening di popolazione per il cervico-carcinoma si base sulla possibilità di individuare la malattia in fase asintomatica, quando le probabilità che questa sia in fase preinvasiva o invasiva iniziale sono più elevate.
L'unico test di screening per i tumori della cervice uterina è il Pap test. L'impiego del Pap test consente l'identificazione non solo di lesioni tumorali molto precoci, ma anche di lesioni preneoplastiche. Lo screening avrebbe pertanto il compito di ridurre sia la mortalità per carcinoma, favorendone la diagnosi in un fase in cui il trattamento può essere efficace, sia l'incidenza della neoplasia invasiva attraverso il trattamento delle forme preneoplastiche.
Le evidenze dell'efficacia dello screening mediante Pap test derivano dall'osservazione di variazioni temporali della mortalità per tumore della cervice uterina in aree geografiche in cui siano stati attuati interventi attivi su fasce di popolazione più o meno ampie.
L'entità della riduzione della mortalità per carcinoma della cervice uterina in una determinata area geografica è in funzione della percentuale di popolazione interessata dallo screening, della fascia d'età inserita nel programma e della partecipazione da parte della popolazione invitata.
L'analisi dei diversi intervalli di rescreening adottati e delle diverse fasce d'età inserite nei programmi di popolazione ha fornito indicazioni che sono state utilizzate per calcolare l'efficacia teorica di diverse politiche di screening.

LO SCREENING CERVICO-VAGINALE IN ITALIA
Lo screening di popolazione organizzato in Italia riguarda meno del 10% della popolazione femminile di età compresa tra 25 e 60-65 anni. In generale, si osserva la diffusione del cosiddetto screening spontaneo.
E' stato stimato che, mediamente, in Italia sono effettuati circa 3.5 - 4.0 milioni di Pap test ogni anno. Ciò potrebbe significare che ogni anno 1 ogni 3-4 donne di età compresa tra 25 e 64 anni esegue il test e che quindi il numero di test praticati è quasi sufficiente a garantire la copertura nella fascia d'età passibile di screening, adottando un intervallo [illegible] di rescreening.

In realtà, la quota di donne che esegue il Pap test periodicamente è ben più limitata e spesso questo gruppo fa un uso eccessivo del test (test eseguiti annualmente o anche con maggiore frequenza). Esiste quindi una quota consistente della popolazione femminile che non ha mai eseguito il test o che lo esegue irregolarmente. Questa fascia di popolazione, che proprio per il fatto di non fare il Pap test è più a rischio di avere una diagnosi di carcinoma della cervice uterina, deve rappresentare il primo target di un programma di screening attivo.
Questo documento e formulato sulla base delle "European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - Europe against Cancer Programme" (Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, Segnan N. Eur J Cancer 1993, 29A: s1.s19).
Le linee guida della Comunità Europea contengono le raccomandazioni sullo screening del carcinoma della cervice uterina, formulate da un comitato di esperti del programma CEE "Europa contro il Cancro" nell'aprile 1992. La traduzione italiana integrale è allegata alle presenti linee guida.

Indicazioni

1. TEST
Il Pap test è l'unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina ed è volto ad identificare le lesioni preinvasive e il carcinoma invasivo iniziale della cervice uterina e non altre affezioni dell'apparato genitale femminile. Il Pap test consiste nel prelievo di un campione di cellule dall'epitelio della cervice uterina che, dopo adeguata preparazione, viene esaminato al microscopio.

2. PROGRAMMA DI SCREENING
Si raccomanda di attivare un programma che raggiunga una copertura della popolazione femminile italiana tra 25 e 64 anni, pari all'85%, eseguendo un Pap test gratuito ogni 3 anni sia nelle donne che non hanno mai fatto il test che nelle donne che lo praticano a intervalli più brevi (in genere un anno), in presenza di un test negativo.
I test gratuiti, non utilizzati secondo queste indicazioni, sono sconsigliati e non devono comunque superare il 10% del totale ed essere motivati dagli organizzatori del programma.

3. SITUAZIONE ATTUALE DEGLI SCREENING IN CORSO E LORO INTEGRAZIONE IN UN PROGRAMMA ORGANIZZATO NEL SISTEMA SANITARIO
Prima di realizzare un programma di screening organizzato, si raccomanda di fare un'analisi delle strutture a livello locale.
E' necessario conoscere a priori la disponibilità di:
a) ambulatori (consultori, dei distretti socio-sanitari) presso cui effettuare il prelievo cervico-vaginale
b) personale per l'esecuzione del prelievo (preferibilmente ostetriche o infermiere adeguatamente addestrate)
c) laboratorio di cito-isto-patologia per la lettura dei preparati citologici ed istologici (esami di approfondimento - trattamenti chirurgici)
d) strutture di 2° livello presso cui eseguire indagini colposcopiche
e) esistenza di canali di raccordo tra queste strutture
f) strutture terapeutiche in grado di eseguire un trattamento adeguato alla patologia diagnosticata.

4. BACINO DI UTENZA

Normalmente il bacino di utenza di un programma di screening citologico dovrebbe comprendere non meno di 250.000 abitanti. Bacini di utenza che offrano economie di scala ed efficienza amministrativa comprendono una popolazione variabile tra i 400 mila e i 700 mila abitanti.

E' necessario che il bacino di utenza del programma sia sufficientemente vasto da garantire la stabilità della popolazione e da includere le risorse necessarie non soltanto per il prelievo citologico, ma anche per tutte le fasi successive del programma: valutazione dei preparati, esami di approfondimento per le utenti risultate positive al test, follow-up dei casi con alterazioni e valutazione dei risultati. Alternativamente occorre identificare specifici centri di riferimento collocati al di fuori dell'area, con cui stabilire rapporti di collaborazione.

5. STRUTTURA E GESTIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING

Si raccomanda di costituire, in ogni regione, un Comitato per lo Screening Citologico per ciascun programma attivato. I comitati controllano e aggiornano la strategia locale. Ogni comitato è multidisciplinare e comprende i responsabili di tutte le unità operative coinvolte nel programma e rappresentanti dei medici generali.

Il comitato elegge al proprio interno un coordinatore e ne comunica il nome all'Assessore Regionale alla Sanità. Il coordinatore ha responsabilità specifiche per quanto riguarda l'organizzazione, le relazioni con i mass-media, il budget, la garanzia di qualità, la valutazione dell'intervento, ecc. I responsabili devono avere una designazione ufficiale e devono avere l'autorità per mettere in pratica le decisioni del comitato.

6. RISORSE

La continuità del finanziamento per la conduzione del programma, per spese di investimento e spese di gestione, deve poter essere garantita prima dell'avvio dello stesso.

Si raccomanda di realizzare un sistema di monitoraggio per documentare i costi di ogni fase.

Per migliorare l'organizzazione e pianificare la strategia d'intervento, è necessario definire parametri di riferimento quali il costo per donna sottoposta a screening o per test effettuato.

7. INFORMAZIONE DELLA POPOLAZIONE E PROMOZIONE DELLA PARTECIPAZIONE

La partecipazione della popolazione bersaglio è un requisito fondamentale per il successo di un programma di screening.

Basse proporzioni di adesione diminuiscono il beneficio in termini di riduzione della mortalità in tutta la popolazione più che intervalli maggiori tra due test; è opportuno focalizzare l'attenzione sulle donne che non hanno mai effettuato un pap test in passato.

La partecipazione allo screening è diversamente associata con l'età, lo stato civile, lo stato socio-economico, la frequenza di contatto con il sistema sanitario ecc.

E' verosimile ipotizzare che anche costi diretti dello screening per le donne possano diminuire la partecipazione al di là di una certa soglia, pertanto si ritiene non proponibile l'applicazione di un ticket nell'ambito di programmi di screening.

Paura per l'esecuzione del test, ansietà per il risultato, paura del cancro, mancanza di fiducia nella efficacia dello screening e della terapia, nel sistema sanitario sono ostacoli alla partecipazione che dovrebbero essere valutati anche in relazione a differenti situazioni locali, così come barriere che diminuiscono la accessibilità alle unità di screening quali la distanza, gli orari ecc.

L'adesione della popolazione a un programma di screening può essere aumentata in vari modi: inviando inviti personali, con appuntamento prefissato ed a firma del medico di

famiglia o di altre persone altamente reputate in una comunità, incoraggiando le non partecipanti ad aderire attraverso telefonate personali.
Incentivi per le donne come sconti, offerte promozionali, omaggi ed altre tecniche di marketing in generale possono essere presi in considerazione al fine di aumentare la adesione.
L'uso dei mass-media può svolgere un ruolo importante sia cercando di rimuovere le barriere alla partecipazione, sia informando la popolazione bersaglio sul programma e sulla sua organizzazione. In piccole città e in zone agricole l'organizzazione della vita sociale (associazioni, circoli, parrocchie ecc.) può consentire di identificare specifiche opportunità per informare le donne e promuovere la partecipazione.
La pubblicità attraverso i mass-media ha effetto per un breve periodo di tempo e dovrebbe essere pianificata a intervalli regolari per rinforzare il messaggio. Inoltre il contatto con la popolazione dovrebbe essere sufficiente altrimenti l'effetto sarà irrilevante. Giornali, stazioni radiotelevisive possono offrire spazi gratuiti per la pubblicità e si possono trovare sponsor per finanziare l'informazione.
Qualsiasi effetto della modificazione della organizzazione del programma idealmente dovrebbe essere valutato attraverso studi randomizzati e controllati.

8. RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

L'informazione e l'educazione sanitaria nell'ambito di un programma di screening cervico-vaginale di popolazione risulta di fondamentale importanza.
Il Medico di Medicina Generale (MMG) è il punto di riferimento per il cittadino e quotidianamente riceve richieste di informazioni, chiarimenti e consigli anche sulle possibili iniziative di prevenzione; egli inoltre stabilisce con i propri pazienti un rapporto fiduciario e continuo nel tempo.
A livello europeo, il programma "Europa contro il cancro" ha ripetutamente raccomandato il coinvolgimento dei MMG nell'ambito dei programmi di screening di popolazione.
In alcune città italiane sono in corso progetti pilota che valutano gli effetti di diverse modalità di invito (che coinvolgono o meno il MMG) sul tasso di partecipazione della popolazione bersaglio.
Schematizzando, il ruolo del MMG può essere riassunto come segue:

a. correzione delle liste in base a criteri di eligibilità (escludendo pazienti già affette da tumore o da gravi malattie)
b. attiva informazione nei confronti della popolazione
c. informazione mirata sulle donne non responders
d. "counselling" in tutte le fasi del programma.

L'esperienza dei Paesi nord europei insegna che molte donne decideranno se aderire al programma e se seguire l'iter diagnostico suggerito dopo aver sentito il parere del proprio medico curante.
L'attivazione di un programma di screening cervico-vaginale deve essere preceduta da un'adeguata formazione dei Medici di Medicina Generale, organizzata secondo tecniche didattiche già sperimentate dalla SIMG per la formazione continua dei professionisti.
In sintesi la partecipazione dei Medici Generali deve essere promossa tramite:

1 - partecipazione ai Comitati regionali per la pianificazione dell'attività di screening;
2 - definizione degli obiettivi e sviluppo di linee guida dedicati all'attività ambulatoriale dei Medici Generali;
3 - programmi di formazione professionale continua;
4 - produzione di adeguato materiale a disposizione del Medico Generale per l'informazione delle proprie assistite;
5 - definizione delle modalità di incentivazione professionale ed economica dei Medici di medicina generale.

9. PROTOCOLLI PER IL COUNSELLING ED IL SUPPORTO PSICOLOGICO

E' necessario predisporre e mettere a punto strumenti per il counselling ed il supporto psicologico delle donne che vengono richiamate per la ripetizione del test, per accertamenti diagnostici di secondo livello o per essere indirizzate alla terapia.

10. CONTROLLI DI QUALITA' DEL PRELIEVO CITOLOGICO

Si raccomanda che la percentuale di campioni inadeguati a causa del prelievo non superi il 5%.

A tale scopo e necessario effettuare, per ogni prelevatore, il monitoraggio della percentuale di campioni inadeguati e predisporre un nuovo training per chi non rientri nello standard.

11. GARANZIA DEL TRATTAMENTO

E' indispensabile instaurare un sistema che eviti qualsiasi errore od omissione (fail safe mechanism - sistema di sicurezza intrinseca) nel garantire il trattamento ad ogni donna con una diagnosi che comporti un intervento terapeutico.

A tal fine è necessario che:

1) le donne ricevano informazioni sul risultato di un test direttamente attraverso una comunicazione scritta. L'intervallo che intercorre fra il momento del prelievo e la comunicazione del risultato del test non deve superare le tre settimane.
2) Il programma di screening adotti espliciti protocolli diagnostici e di follow-up dei campioni citologici anormali.
   Un programma di screening deve puntare al follow-up di tutti i campioni citologici anormali, da avviare all'esame colposcopico, e insoddisfacenti entro tre mesi.
   Si raccomanda che l'esame colposcopico avvenga presso presidi accreditati, ove operi personale addestrato, che sottostia a periodico controllo di qualità.
   Si raccomanda di adottare la attuale classificazione colposcopica internazionale.
3) Il programma di screening deve includere dettagliati protocolli per il trattamento delle lesioni preinvasive e del tumore invasivo della cervice. Le linee guida devono garantire che il trattamento venga offerto a tutte le donne che ne hanno bisogno.

Il trattamento chirurgico deve essere sempre preceduto da una verifica istologica. Le direttive devono garantire, inoltre, che il trattamento offerto sia il più conservativo possibile, in misura accettabile dal punto di vista professionale, a parità di risultati terapeutici.

Si deve assicurare il follow-up dopo il trattamento delle lesioni preinvasive mediante la ripetizione periodica del Pap test e della colposcopia, tenendo conto che la maggioranza dei preparati citologici anormali si osserva entro due anni dal trattamento. Si deve monitorare l'adeguamento del trattamento e del follow-up a questi protocolli e fornire spiegazioni per l'eventuale mancato adeguamento.

12. ORGANIZZAZIONE E VALUTAZIONE DEL PROGRAMMA

Per una corretta organizzazione e al fine di valutare i risultati del programma ed il rispetto degli standard e dei protocolli adottati, è fondamentale disporre:

a) di liste anagrafiche complete e aggiornate della popolazione bersaglio
b) di un sistema di registrazione dei risultati del Pap test, dei referti istologici relativi alle biopsie e alle lesioni preneoplastiche e neoplastiche avviate al trattamento.

I casi di carcinoma invasivo che si verificano nell'intera popolazione bersaglio devono essere rilevati, così come i decessi, ai fini di valutare i risultati del programma. La presenza di un registro tumori di popolazione consente di disporre di questa informazione con due o tre anni di latenza.

Per svolgere adeguatamente queste attività è necessario definire sistemi informativi e produrre programmi di gestione computerizzata che, tenendo conto delle caratteristiche specifiche dei sistemi informativi esistenti a livello regionale, possano produrre indicatori di processo confrontabili a livello intra e inter regionale.

Si raccomanda per tutti i programmi di screening l'adozione e l'elaborazione degli indicatori e dei parametri contenuti nella Appendice A "Monitoring the programme, tabulation of parameters" delle "European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening".

13. HPV

L'uso di test per il virus del papilloma umano (HPV) mediante la ricerca del suo DNA in cellule cervicali esfoliate è stato proposto sulla base della evidenza del ruolo di tipi "ad alto rischio" (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56) di HPV come agente eziologico del cervico-carcinoma uterino. Il notevole aumento della validità delle tecniche disponibili ha consentito di dimostrare la presenza di HPV in una percentuale elevata sia di tumori invasivi che di lesioni intraepiteliali di alto grado (CIN 2-3) mentre la prevalenza pare bassa nella popolazione sana e nelle lesioni di basso grado (CIN 1).

Gli usi più promettenti paiono essere:

a) come metodo di selezione secondaria delle donne da avviare alla colposcopia tra quelle con citologia di basso grado (LSIL - Low Squamous Intraepithelial Lesion) o borderline (ASCUS - Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance). La gestione di queste donne è resa attualmente difficile dal fatto che una proporzione non trascurabile presenta alterazioni istologiche di alto grado. Una serie di studi suggeriscono la capacità di test per l'HPV di individuare tali donne;

b) come test di screening di primo livello, al fine di aumentare le sensibilità. Gli studi in proposito sono scarsi.

Questo approccio per la prevenzione secondaria del cervico-carcinoma uterino è oggetto di ricerca e pertanto sconsigliato al di fuori di studi che comportino un rigoroso contesto di valutazione.

14. REFERTAZIONE, CLASSIFICAZIONE E ARCHIVIAZIONE DEI PREPARATI CITOLOGICI E ISTOLOGICI

Si raccomanda di classificare i preparati citologici secondo sistemi accreditati confrontabili e quelli istologici in base alla classificazione OMS, utilizzando il codice SNOMED. E' opportuno inoltre, adottare ufficialmente tabelle di conversione tra diversi sistemi di classificazione.

Si raccomanda infine di adeguare la responsabilità medica del referto alle direttive CEE.

La refertazione, la registrazione, l'archiviazione dei preparati devono essere automatizzate, utilizzando software e classificazioni compatibili e interfacciabili con i dati delle anagrafi dei comuni e con le anagrafi sanitarie.

15. QUALITY ASSURANCE

Allo scopo di garantire una prestazione di laboratorio ad alto livello, si raccomanda di istituire procedure di controllo interno ed esterno quali: rescreening selezionato, rescreening percentuale (il sistema deve tenere conto dell'esperienza e dell'affidabilità delle persone coinvolte), screening doppio, riesame della citologia precedente, semina, correlazione citoistologica e scambio di vetrini.

Per una buona "quality assurance" interna è essenziale un rapporto n. di tecnici/carico di lavoro soddisfacente. Si raccomanda che un citotecnico esegua lo screening primario di almeno 10.000 campioni cervicali all'anno. E' necessaria la presenza di un supervisore per ogni 3 esaminatori primari.

Un servizio di citopatologia, al di là di considerazioni di efficienza, per mettere in atto controlli di qualità adeguati non deve esaminare meno di 25.000 Pap test all'anno.
Come controllo di qualità esterno, si raccomanda di estendere la sperimentazione dei test di profitto avviata in Italia nell'ambito dello "European Community training programme for Cervical Cancer Screening".

16. ACCREDITAMENTO DEI LABORATORI
E' indispensabile definire con le Società Scientifiche e Professionali interessate i criteri per l'accreditamento. A livello regionale devono essere applicate le direttive per l'accreditamento dei laboratori di citopatologia per quanto riguarda condizioni e modalità di lavoro, misure di quality assurance, condizioni di sicurezza, modalità di formazione e aggiornamento del personale, qualità della registrazione dei dati e della archiviazione dei preparati, procedure adottate per il follow-up dei campioni anormali, ecc.

17. FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO DEL PERSONALE
Al fine di raggiungere uno elevato standard qualitativo ed una elevata efficienza dello screening il personale medico, paramedico e amministrativo, coinvolto nello screening, deve possedere una formazione di alto livello, deve partecipare a programmi di controllo di qualità e avere un aggiornamento permanente.
Devono essere definiti contenuti e modalità per l'attuazione di corsi di formazione e devono essere identificati e accreditati centri di formazione, in base a specifici requisiti e criteri, in accordo con le Linee Guida della CEE.

Proposte operative in tema di prevenzione secondaria dei tumori della mammella

Premessa

In tutti i paesi occidentali ed industrializzati il tumore della mammella ha raggiunto livelli di incidenza tali da rappresentare una vera e propria malattia sociale: in Italia ogni anno muoiono circa 11.000 donne per carcinoma mammario, a piu di 25.000 donne viene diagnosticato un carcinoma mammario.
Le attuali conoscenze sull'eziologia del carcinoma mammario **non consentono purtroppo di attuare interventi di prevenzione primaria** tramite la rimozione di fattori causali.

Prevenzione secondaria

Numerosi studi controllati hanno dimostrato che sottoponendo una popolazione femminile nelle fasce di età a maggior rischio di carcinoma mammario ad un controllo mammografico periodico, la mortalità per questa neoplasia diminuisce del 30-50%, grazie alla maggiore efficacia del trattamento terapeutico applicato in fase precoce di malattia.
Per questo motivo, negli ultimi venti anni, si è data particolare importanza alla possibilità di controllare la mortalità per carcinoma mammario con un intervento sistematico di diagnosi precoce.
Tra le azioni prioritarie da perseguire contro il tumore della mammella sono state identificate due tattiche di prevenzione secondaria:
1) screening di alta qualità
2) attuazione di provvedimenti di accertamento precoce
ambedue da attuare tenendo conto delle particolari situazioni locali e comunque realizzate con adeguati meccanismi di garanzia di qualità e supportate da azioni di formazione del personale sanitario ed in particolare dei medici generici.
In realtà, in assenza di un programma di prevenzione secondaria ben organizzato, le raccomandazioni all'attività preventiva si traducono in una crescita della domanda spontanea di test diagnostici spesso inutili ai fini della diagnosi precoce e costosi.
Anche in Italia si osserva una crescente domanda di esami con finalità preventive con conseguente affollamento delle strutture senologiche esistenti, lunghe liste di attesa, inadeguata risposta del SSN con disomogeneità sul territorio nazionale.
La risposta più efficace ed efficiente a questa domanda di prevenzione è l'attivazione di programmi di screening mammografico e di progetti di alta qualità indirizzati alle donne nelle fasce d'età a maggior rischio, *con priorità* per le donne in età compresa tra 50 e 69 anni.
La necessità di migliorare e rendere più efficienti le prestazioni diagnostiche in donne sintomatiche, di rispondere immediatamente alla domanda di controlli preventivi in assenza di programmi di screening organizzato e di disporre di sufficienti competenze per l'esecuzione di approfondimenti nei casi selezionati dallo screening, impone la necessità di attivare Unità Funzionali di Senologia Diagnostica.
Si rende pertanto necessario adottare su tutto il territorio nazionale le seguenti linee guida metodologiche e organizzative.

A - Attivazione di PROGRAMMI di SCREENING MAMMOGRAFICO di alta qualità che rappresentano il modello più efficiente per l'attività di prevenzione secondaria nelle donne asintomatiche.

B - Attivazione di una rete di UNITA' FUNZIONALI DI SENOLOGIA DIAGNOSTICA uniformemente distribuite sul territorio nazionale che rappresentano il modello più valido per rispondere in modo tempestivo e corretto alle richieste delle donne sintomatiche.
In assenza di un programma di screening, è necessario che unità diagnostiche siano organizzate in modo da rispondere anche a richieste di donne asintomatiche che desiderano sottoporsi ad accertamenti diagnostici di tipo preventivo. L'erogazione gratuita di esami per la diagnosi precoce, se prevista, va comunque limitata alle donne tra i 50 e i 69 anni con periodicità non inferiore ai 2 anni.
Sarà tenuto a cura della Unità funzionale di Senologia Diagnostica un apposito Registro delle donne sottoposte a mammografia per screening al fine di limitare la ripetizione di test con periodicità inferiore. Se le liste di attesa in una Unità funzionale di Senologia Diagnostica ben organizzata superano i 6 mesi e l'afflusso di donne asintomatiche riduce la tempestività dell'assistenza alle donne sintomatiche, è opportuno che le Regioni attuino un vero programma di screening. L'attività delle Unità funzionali deve essere attentamente monitorata conformemente a quanto raccomandato per i programmi di screening. E' auspicabile l'iscrizione al Registro USL delle donne che eseguono mammografia a scopo preventivo.
Le attività di screening e le attività svolte presso le Unità funzionali di Senologia Diagnostica saranno effettuate in stretta collaborazione con i Poli Oncologici e con le strutture preposte alla valutazione epidemiologica in modo da consentire il corretto monitoraggio dei programmi, trattamento ed assistenza adeguati dopo la diagnosi.
Ambedue i modelli proposti richiedono l'attuazione di PROGRAMMI DI CONTROLLO E DI GARANZIA DI QUALITA' e la costituzione di COMITATI CON FUNZIONI DI PROGRAMMAZIONE E CONTROLLO A LIVELLO REGIONALE.

Partecipazione alla spesa sanitaria

Si raccomanda che, conformemente al D.M. 1/2/91, le prestazioni erogate nell'ambito di programmi di screening mammografico (esecuzione del test mammografico con cadenza biennale nella fascia d'età 50-69 anni e di tutti gli approfondimenti e successivi controlli determinati dal programma di screening) approvati in sede regionale, siano esenti da ticket, ricavando i fondi necessari dalla quota capitaria prevista dal fondo sanitario per le attività di prevenzione.
In assenza di programmi di screening, se l'attività diagnostica è eseguita in modo organizzato con finalità preventive nell'ambito delle Unità Funzionali, è auspicabile che gli esami mammografici ed i conseguenti approfondimenti attuati nella fascia d'età 50-69 anni siano esenti da ticket purché esista l'iscrizione nel registro regionale.

PROPOSTE OPERATIVE

A) PROGRAMMA DI SCREENING

INTRODUZIONE

L'obiettivo principale di un programma di screening per il carcinoma della mammella è ottenere una riduzione significativa della mortalità specifica con il miglior rapporto costo-beneficio.
Una stima contenuta nel documento elaborato dal gruppo italiano per lo Screening Mammografico (G.I.S.Ma.) indica che se fosse stato attivato nel 1991 un programma di screening mammografico a livello nazionale per la popolazione femminile di età compresa tra 50 e 69 anni, entro il 2020 sarebbero stati evitati circa 48.000 decessi per carcinoma mammario nelle donne oltre i 50 anni, raggiungendo una riduzione di mortalità intorno al 14% su tutte le età. Ciò si tradurrebbe in un guadagno medio di 1600 vite/anno, per un numero complessivo di circa 13.800 anni di vita salvati ogni anno.
Poiché alcuni programmi di screening già attivati nel nostro paese hanno raggiunto livelli di efficienza paragonabili a quelli di altri paesi europei, attuare uno screening mammografico articolato a livello regionale e che coinvolta gradualmente tutto il territorio nazionale appare una proposta concreta e percorribile.
E' necessario verificare l'esistenza di strutture e personale e promuovere le condizioni di fattibilità, efficienze e qualità, secondo quanto noto.
In base ad alcune stime di spesa relative a programmi pilota esistenti in Italia ed ai dati riportati nella letteratura, il costo medio di un programma di screening mammografico rivolto alle 6.717.000 donne in età compresa fra 50 e 69 anni, con periodicità biennale, è stimabile in circa 164 miliardi di lire all'anno (con un range compreso tra 94 e 235 miliardi di lire). Questo importo corrisponde allo 0.20 % della spesa sanitaria nazionale, cioè a circa 3.000 lire pro capite e quindi a meno del 5% delle risorse pro-capite assegnate dal fondo nazionale alle Regioni finalizzato alle attività di prevenzione.
Rapportando il costo ai dati di efficacia sopra riportati, si può stimare un costo medio compreso fra 6 e 16 milioni di lire per anno di vita salvato su lungo periodo (30 anni); questo intervento sanitario presenta quindi un rapporto costo/beneficio più vantaggioso rispetto ad altri interventi sanitari già offerti alla popolazione italiana.
La domanda spontanea di accertamenti senologici è in forte crescita nel nostro paese e non sono state ancora individuate strategie di risposta ottimali: questo rappresenta comunque una spesa in atto, con un rapporto costo/beneficio presumibilmente peggiore di quello ottenibile con un programma nazionale ben organizzato.

1. TEST DI SCREENING: mammografia convenzionale in due proiezioni ad intervallo biennale.

2. PROGRAMMA DI SCREENING: si raccomanda di ottenere una copertura almeno del 70% delle donne residenti nell'area, di età compresa tra 50 e 69 anni, eseguendo una mammografia ogni 2 anni.

3. ANALISI DELLE RISORSE DISPONIBILI (O ACQUISIBILI)
Presenza nell'area di competenza di:
a) strutture mammografiche
b) personale tecnico addestrato per l'esecuzione degli esami mammografici

c) medici radiologi addestrati per la lettura di mammografie da screening
d) struttura senologica di 2° livello presso cui poter eseguire gli esami di approfondimento indotti dallo screening
e) laboratorio di cito-isto-patologia per la lettura dei preparati citologici (su agoaspirato) e istologici (esami bioptici e trattamenti chirurgici)
f) strutture chirurgiche, radioterapiche e oncologiche in grado di garantire un trattamento adeguato a tutte le donne che avranno diagnosi di carcinoma mammario nell'ambito dello screening.

4. BACINO DI UTENZA E TIPOLOGIA DELLE UNITA' OPERATIVE PER LO SCREENING.
Allo scopo di ottimizzare l'utilizzo delle risorse di personale e strumentali, è necessario definire un numero medio annuale di test di screening, tenendo conto che volumi di attività bassi favoriscono sprechi e non consentono di diagnosticare un sufficiente numero di casi, mentre una eccessiva centralizzazione può comportare difficoltà di accesso per la popolazione.
E' necessario che all'attività di screening radiologico sia connessa, organizzativamente e strutturalmente, una unità di senologia per gli esami di approfondimento diagnostico sui casi selezionati allo screening.
Per definire il rapporto tra mammografi fissi e mobili e la dimensione della popolazione generale bacino di utenza di ogni unità di mammografia, bisogna tenere conto che al censimento del 1981 circa il 30% della popolazione italiana viveva in aree agricole, il rimanente 70% in aree urbane, di cui circa il 25% in città con 500.000 o più abitanti.
In generale i centri di screening tipo potrebbero essere dotati di 2-3 mammografi (di cui almeno uno fisso e corredato di un microfuoco) e della restante strumentazione necessaria per gli approfondimenti diagnostici dei casi positivi al test (ecografia, citologia, ecc.). Il volume di attività dovrebbe essere compreso tra 10.000 e 20.000 esami annuali ed il bacino di utenza servito tra i 200.000 e i 800.000 abitanti. Ai fini della quantificazione e definizione delle figure professionali, è necessario considerare i moduli organizzativi che saranno adottati. In ogni caso, il personale deve essere quantificato in funzione dell'accesso dell'utenza (ad es. eventuale apertura nelle ore preserali e al sabato mattino) e dell'utilizzo delle strutture disponibili nell'arco di tutta la giornata: sono da prevedere quindi doppi turni. Si raccomanda infine che, tenendo conto dell'importanza degli approfondimenti diagnostici al fine di ottenere una elevata predittività per carcinoma nei casi inviati a biopsia chirurgica, gli approfondimenti stessi siano effettuati all'interno dei centri di screening, o comunque con la diretta partecipazione del radiologo incaricato della refertazione degli esami di screening.

5. STRUTTURA E GESTIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING
Dovrà essere appositamente costituito un Comitato Tecnico Regionale per la organizzazione, programmazione e valutazione dello screening con la partecipazione dei responsabili dei centri di screening e delle unità operative coinvolte nel programma, ivi comprese le unità funzionali di senologia diagnostica, eventualmente operanti come centri di secondo livello.
Il comitato sarà il collegamento funzionale e organizzativo di tutte le componenti coinvolte nel programma stesso e assicurerà il funzionamento del programma nel suo complesso, in accordo con i protocolli adottati.
Il Comitato dovrà eleggere al proprio interno un Coordinatore il cui nominativo sarà comunicato all'assessorato alla Sanità della regione. Il Coordinatore avrà responsabilità specifiche per quanto riguarda l'organizzazione, le relazioni con i mass-media, il budget, la garanzia di qualità, la valutazione dell'intervento ecc. .

6. RISORSE

La continuità del finanziamento per la conduzione del programma, per spese di investimento e di gestione, deve poter essere garantita prima dell'avvio dello stesso. Si raccomanda un accurato sistema di monitoraggio con documentazione dei costi in ogni fase dell'intervento. Per migliorare l'organizzazione e pianificare la strategia d'intervento è necessario definire parametri di riferimento quali ad esempio il costo per donna sottoposta a screening.

7. INFORMAZIONE DELLA POPOLAZIONE E PROMOZIONE DELLA PARTECIPAZIONE

La partecipazione della popolazione bersaglio è un requisito fondamentale per il successo di un programma di screening.

Basse proporzioni di adesione diminuiscono il beneficio in termini di riduzione della mortalità in tutta la popolazione più che intervalli maggiori tra due test; sforzi particolari dovrebbero essere fatti per coinvolgere donne che non hanno mai eseguito una mammografia in passato.

La partecipazione allo screening è diversamente associata con l'età, lo stato civile, lo stato socio-economico, la frequenza di contatto con il sistema sanitario ecc.

E' verosimile ipotizzare che le spese a carico delle donne per lo screening possono diminuire la partecipazione al di là di una certa soglia; non è pertanto proponibile l'applicazione di un ticket nell'ambito di programmi di screening.

Paura delle radiazioni o del dolore alla compressione del seno durante il test, ansietà per il risultato, paura del cancro, mancanza di fiducia nella efficacia dello screening e della terapia, nel sistema sanitario sono ostacoli alla partecipazione che dovrebbero essere valutati anche in relazione a differenti situazioni locali, così come le barriere come distanza, orari ecc. che diminuiscono l'accesso alle unità di screening.

L'adesione della popolazione a un programma di screening può essere aumentata in vari modi: adottando un invito personalizzato, con appuntamento prefissato ed a firma del medico di famiglia o di altre persone altamente reputate in una comunità, incoraggiando le non partecipanti ad aderire attraverso telefonate personali.

Incentivi per le donne come sconti, offerte promozionali, omaggi ed altre tecniche di marketing in generale possono essere presi in considerazione al fine di aumentare la adesione.

L'uso dei mass-media può svolgere un ruolo importante per rimuovere le barriere alla partecipazione, informando la popolazione bersaglio sul programma e sulla sua organizzazione. In piccole città e in zone agricole l'organizzazione della vita sociale (associazioni, circoli, parrocchie ecc.) può consentire di identificare specifiche opportunità per informare le donne e promuovere la partecipazione.

La pubblicità attraverso i mass-media ha un effetto di breve durata e dovrebbe essere pianificata a intervalli regolari per rinforzare il messaggio. Inoltre il contatto con la popolazione dovrebbe essere sufficiente altrimenti l'effetto sarà irrilevante. Giornali e stazioni radiotelevisive possono offrire spazi gratuiti per la pubblicità e si possono trovare sponsor per finanziare l'informazione.

Qualsiasi effetto della modificazione della organizzazione del programma idealmente dovrebbe essere valutato attraverso studi randomizzati e controllati.

8. RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MEDICI CONVENZIONATI CON IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE PER LA MEDICINA DI BASE).

Nell'ambito di un programma di screening mammografico di popolazione l'informazione e l'educazione sanitaria risultano di fondamentale importanza.

Il Medico di Medicina Generale (MMG) è il punto di riferimento per il cittadino e quotidianamente riceve richieste di informazioni, chiarimenti e consigli anche sulle possibili

iniziative di prevenzione; egli inoltre stabilisce con i propri pazienti un rapporto fiduciario e continuo nel tempo.
A livello europeo, il programma "Europa contro il cancro" ha ripetutamente raccomandato il coinvolgimento dei MMG nell'ambito dei programmi di screening di popolazione.
In alcune città italiane sono in corso progetti pilota che valutano gli effetti di diverse modalità di invito (che coinvolgono o meno il MMG) sul tasso di partecipazione della popolazione bersaglio.
Schematizzando, il ruolo del MMG può essere riassunto come segue:
- correzione delle liste in base a criteri di eligibilità (escludendo pazienti già affette da tumore o da gravi malattie)
- attiva informazione nei confronti della popolazione
- informazione mirata sulle donne non responders
- "counselling" in tutte le fasi del programma.

L'esperienza dei Paesi nord europei insegna che molte donne decideranno se aderire al programma e se seguire l'iter diagnostico suggerito dopo aver sentito il parere del proprio medico curante.
L'attivazione di un programma di screening mammografico deve essere preceduta da un'adeguata formazione dei Medici di Medicina Generale, organizzata secondo tecniche didattiche già sperimentate dalla SIMG per la formazione continua dei professionisti.
In sintesi, la partecipazione dei Medici Generali deve essere promossa tramite:
a - partecipazione ai Comitati regionali per la pianificazione dell'attività di screening;
b - definizione degli obiettivi e sviluppo di linee guida dedicati all'attività ambulatoriale dei Medici Generali;
c - programmi di formazione professionale continua;
d - produzione di adeguato materiale a disposizione del Medico Generale per l'informazione delle proprie assistite;
e - definizione delle modalità di incentivazione professionale ed economica dei Medici di medicina generale.

9. PROTOCOLLI PER IL COUNSELLING ED IL SUPPORTO PSICOLOGICO

Oltre a predisporre strumenti per incentivare la partecipazione al test di screening, è necessario mettere a punto e disporre di strumenti per il counselling ed il supporto psicologico per le donne che vengono richiamate, per quelle che vengono indirizzate verso accertamenti diagnostici invasivi o a cui viene diagnosticato il cancro. I livelli di ansietà determinati da un richiamo devono essere adeguatamente gestiti sin dalla comunicazione del richiamo e durante l'iter diagnostico, in stretta collaborazione con il medico di medicina generale.
E' necessario, se la prestazione diagnostica raggiunge adeguati livelli di qualità, evitare un incontrollato ricorso, più o meno casuale, a molti altri pareri, almeno fino al momento di formulazione della diagnosi.
In questo senso il medico di medicina generale e il personale che opera nel servizio, adeguatamente formato, possono svolgere un ruolo di adeguato supporto e consiglio.

10. CONTROLLI DI QUALITÀ

I controlli di qualità devono essere applicati a tutte le fasi della procedura di screening, dal reclutamento e invito della popolazione target, alla esecuzione del test di screening e degli esami di approfondimento, alla applicazione di protocolli di terapia e follow up adeguati nei casi risultati positivi allo screening. Recentemente, il programma "Europa contro il cancro" ha pubblicato le "Linee guida Europee per la Associazione di Qualità nello screening mammografico" in cui si sottolinea che "non dovrebbe essere intrapreso alcun programma di screening senza averne stabilito chiaramente gli obiettivi, o se non si dispone di personale adeguatamente formato e di un programma di Assicurazione di Qualità adeguato".

Aspetti organizzativi. Il programma di controllo di qualità dovrà verificare che requisiti come disponibilità e accuratezza delle liste anagrafiche, sistemi di invito-reinvito, compliance agli approfondimenti diagnostici, follow-up e qualità del trattamento siano soddisfatti e mantenuti nel tempo.

Aspetti tecnici. Il controllo di qualità dell'esame mammografico richiede competenze radiologiche e fisiche ed una adeguata strumentazione. Il protocollo operativo e la frequenza dei controlli di qualità sono chiaramente stabiliti nelle linee guida europee. La loro attuazione richiede quindi la necessità di istituire in ambito regionale Centri di riferimento per il controllo della dose e qualità dell'esame mammografico, secondo criteri in corso di definizione da parte di una apposita Commissione dell'Istituto Superiore di Sanità.

Aspetti medici. Gli aspetti medici del programma possono essere così suddivisi:

a) informazione ed educazione sanitaria (Medici di medicina generale);
b) test di screening (radiologo);
c) approfondimenti diagnostici (clinico radiologo);
d) diagnosi istopatologica (patologo);
e) somministrazione del trattamento adeguato (chirurgo, oncologo, radioterapista) nei casi accertati dal programma di screening.

Per il radiologo che effettua la lettura dello screening, il primo indicatore di qualità è costituito dal tasso di richiamo per successivi approfondimenti diagnostici. Questi possono determinare una ingiustificata ansia nelle donne richiamate per alterazioni falsamente positive ed incidere sensibilmente sui costi complessivi del programma di screening.

Come già ricordato, si raccomanda di rispettare i seguenti indicatori:

- tasso di richiamo al primo passaggio di screening inferiore al 5% e quello ai successivi passaggi inferiore al 2-3%;
- numero di carcinomi di intervallo registrato nei dodici mesi successivi all'esecuzione del test di screening inferiore a 6/10.000 donne esaminate;
- numero di tumori accertati al primo passaggio ed ai successivi rispettivamente almeno 3 volte e almeno 1,5 volte il tasso di incidenza atteso in quella popolazione;
- numero di carcinomi accertati dallo screening inferiori ai 10 mm. di diametro pari ad almeno 15/10.000 donne esaminate;
- rapporto tra biopsie benigne e maligne inferiore a 3 :1 e possibilmente < 0.6 :1.

11. PIANIFICAZIONE E VALUTAZIONE

Elemento fondamentale di un programma di screening è la funzione di organizzazione e di valutazione. Possiamo distinguere tale funzione a livello di centri di screening, riferiti ad una data area geografica, e a livello di più centri (ad esempio di una regione).

E' necessario che ogni programma di screening:

- disponga di un sistema informativo con liste anagrafiche corrette e aggiornate di popolazione; possibilmente suddivisibile per medico di medicina generale;
- organizzi e gestisca un sistema di appuntamenti e provveda a reinvitare le donne non aderenti;
- verifichi che le donne positive al test siano sottoposte ad accertamenti di secondo livello e che le donne con diagnosi di carcinoma mammario abbiano una terapia adeguata e tempestiva;
- raccolga le informazioni di follow-up clinico ed epidemiologico, sui casi accertati;
- tenga i collegamenti con i centri di riferimento per la terapia e con le altre strutture coinvolte nello screening (ad es. registri tumori, ecc.);
- produca stime puntuali sulla adesione allo screening, sulle altre misure di processo e indicatori precoci di efficienza (proporzione di richiami, detection rate, distribuzione per stadi, rapporto b/m, percentuale di interventi conservativi, efficienza del programma, ecc.).

Definizione di un sistema informatico.
Al fine di svolgere queste attività, e necessario definire sistemi informativi e produrre programmi di gestione computerizzata che, tenendo conto delle caratteristiche specifiche dei sistemi informativi esistenti a livello regionale, possano produrre indicatori di processo confrontabili a livello intra e inter regionale.
E' probabile che, per questioni di scala, possa essere più conveniente produrre le stime relative a livello regionale piuttosto che a livello locale, o utilizzare il lavoro già svolto da altre strutture per l'intero territorio (ad esempio registri tumori, sistema regionale per la mortalità, dimissione ospedaliere, registri di patologia, ecc.).
Strumenti utili per la valutazione dei risultati di un programma di screening mammografico sono : registri tumori e, in subordine, i registri di patologia e sistemi computerizzati di dimissione ospedaliera. Meno del 10% della popolazione italiana è coperta dai registri tumori. La creazione di Registri di patologia mammaria a livello di popolazione dovrebbe essere presa in considerazione in funzione della valutazione di programmi di screening.
E' necessario predisporre una rilevazione della disponibilità e aggiornamento di anagrafi automatizzate, e della integrazione tra anagrafi ed elenco assistiti dai medici convenzionati con il Servizio Sanitario Nazionale.
Inoltre, l'adozione del Codice fiscale o di altro sistema di identificazione personale, esteso a tutto il territorio nazionale, potrebbe favorire grandemente i linkage tra diversi sistemi informativi e di conseguenza le attività di organizzazione e di valutazione degli screening.
Sistemi di valutazione dell'intervento.
E' necessario che per più centri di screening sia disponibile una unità di epidemiologia e valutazione e che presso tali unità siano presenti competenze (almeno come consulenza) in campo di organizzazione, economia sanitaria, sociologia e psicologia, al fine di avere un approccio multidisciplinare alla valutazione e alla ricerca sulla prevenzione secondaria e che tale attività sia svolta di concerto e come supporto al comitato regionale.
Devono essere individuati i centri di riferimento per la stadiazione e la terapia del carcinoma mammario a cui indirizzare i casi individuati allo screening tramite collegamenti funzionali. Tale organizzazione è un presupposto per l'adozione di una terapia tempestiva attuata in base a validati protocolli, in modo da non vanificare l'anticipazione diagnostica, conseguita dalla diagnosi precoce, e ridurre, con trattamenti inadeguati, la potenziale efficacia dello screening sulla qualità e durata della vita. In questo modo sono inoltre facilitati il follow-up epidemiologico dei casi e la accessibilità alla documentazione clinica.

12. FORMAZIONE DEL PERSONALE

Un'adeguata formazione degli operatori è essenziale per l'attivazione dei programmi di screening. Deve essere ben chiaro infatti che lo screening mammografico è un mezzo efficace nel ridurre la mortalità per carcinoma mammario, con trascurabili effetti negativi, a condizione che le varie procedure operative, dalla programmazione alla diagnosi e terapia, siano effettuate secondo standard ottimali.
Lo screening mammografico richiede competenze non disponibili all'interno del servizio sanitario ove normalmente si svolge attività diagnostica ed assistenziale rivolta a pazienti sintomatiche e non a persone in buono stato di salute.
Per quanto riguarda più specificatamente il test di screening (mammografia), questo può differire dalla mammografia "clinica" in quanto a criteri di esecuzione (proiezione obliqua) e, senza dubbio, ne differisce sensibilmente in quanto a criteri interpretativi. Il test di screening infatti deve essere altamente sensibile per le lesioni di piccolo diametro, per garantire l'efficacia del programma rispetto all'obiettivo primario della riduzione di mortalità, e molto specifico, al fine di contenere entro limiti rigorosi i costi e gli effetti negativi.
Va inoltre rilevato che il personale non medico assume un ruolo particolarmente importante nella programmazione ed organizzazione del programma di screening e nel contatto con le donne partecipanti al programma. Gran parte del lavoro viene svolto infatti

da personale non medico e la maggior parte delle donne avrà un rapporto diretto solamente con gli operatori non medici.

13. ACCREDITAMENTO DELLE STRUTTURE DI SCREENING

La necessità di uniformare i programmi di screening italiani agli standard raccomandati in ambito europeo impone il ricorso all'accreditamento delle strutture in modo che diano sufficienti garanzie di qualità. L'accreditamento potrebbe essere valutato dal Comitato regionale, secondo rigorosi criteri stabiliti in ambito nazionale. In fase di accreditamento si dovrà tenere conto anche della disponibilità di strutture assistenziali qualitativamente adeguate in particolare per il trattamento di forme iniziali diagnosticate allo screening (trattamenti conservativi, radioterapia ecc.).

B) UNITA' FUNZIONALE DI SENOLOGIA DIAGNOSTICA

L'obiettivo primario è porre rimedio alla inaccettabile situazione attuale caratterizzata da:
- consultazione di più specialisti, con notevole perdita di tempo, aumento dello stato di ansia, ritardo della conclusione diagnostica, aggravio dei costi;
- esecuzione di esami diagnostici spesso inutili;
- lunghe attese causate dalla sottoutilizzazione delle attrezzature diagnostiche.

Per risolvere queste realtà è necessario RAZIONALIZZARE l'esistente, cioè riorganizzare ed aggregare in modo funzionale le competenze e le strutture diagnostiche già presenti sul territorio.

La razionalizzazione dell'esistente si basa su alcune considerazioni inconfutabili.

1 - La diagnosi del tumore della mammella è difficile, richiede competenza, apparecchiature adeguate, frequente integrazione fra più tecniche diagnostiche.
E' quindi razionale ed opportuno che tutti i test diagnostici siano effettuati in un'unica sede e che tutta l'attività diagnostica sia "istituzionalmente" svolta in una "UNITA' FUNZIONALE DI SENOLOGIA DIAGNOSTICA", qualificata e controllata, organizzata in modo tale da poter ottenere la diagnosi definitiva nella stessa sede.

2 - Allo stato attuale, la tecnica più utile ai fini della diagnosi precoce è la mammografia.

E' quindi razionale che il compito diagnostico sia affidato al medico-radiologo coadiuvato dal medico di medicina generale e da altri specialisti; l'integrazione della diagnostica per immagini con l'esame clinico e l'esame citologico consente di ottenere nella maggioranza dei casi la diagnosi definitiva.

La realizzazione di una rete di Unità Funzionali di Senologia Diagnostica permetterà di:
- rendere omogeneo ed ottimizzare l'iter diagnostico sul territorio nazionale;
- ridurre la sottoutilizzazione delle strutture diagnostiche già presenti sul territorio;
- ridurre i tempi di attesa ed i costi migliorando la qualità diagnostica;
- favorire l'attuazione di programmi di screening mediante la sensibilizzazione della popolazione all'accettazione dello screening e la formazione del personale medico e paramedico.

ORGANIZZAZIONE

<u>Assetto strutturale</u>. L'Unità Funzionale di Senologia Diagnostica deve essere strutturata in rapporto alle necessità dell'utenza. Come già ricordato, l'utenza può essere rappresentata non solo da pazienti con sintomatologia in atto, ma anche da donne asintomatiche (o presunte tali); i due gruppi richiedono iter diagnostici differenti, ottimizzati in modo da offrire il massimo evitando costi inutili, senza dimenticare l'aspetto medico del problema ed i risvolti psicologici delle donne.

E' conveniente quindi, in mancanza di programmi di screening, predisporre unità funzionali formate da due settori:

a) uno dedicato alla esecuzione esclusiva dei controlli con mammografia (settore asintomatiche)
b) l'altro strutturato in modo da permettere la diagnostica pluristrumentale integrata (compresa la citologia per ago aspirazione o la microbiopsia) nelle donne sintomatiche o con patologia focale scoperta occasionalmente dalla mammografia (settore sintomatiche).

Laddove è attivato un programma di screening, questo riassorbe il fabbisogno delle donne asintomatiche. L'Unità Funzionale svolge il compito di approfondimento diagnostico nei secondi livelli, in collaborazione con l'Unità di screening.

Al di fuori di un programma di screening organizzato, le donne asintomatiche possono essere sottoposte ad un primo approccio sia clinico sia mammografico in modo da sfruttare al massimo il contributo diagnostico e soprattutto umano dell'esame clinico (la donna ha un impatto con un contesto clinico,-riceve informazioni da un medico, non subirà lo stress da richiamo poiché eseguirà in tempo reale tutti gli accertamenti necessari per ottenere la diagnosi definitiva). I successivi controlli delle donne asintomatiche potranno essere espletati solo con mammografia, come nello screening organizzato.

Tale obiettivo puo essere realizzato attraverso un registro delle donne sottoposte a mammografia per scopi preventivi. Ciò consente di evitare intervalli inferiori a quelli stabiliti, di mandare eventualmente inviti alle donne che non si ripresentano, di valutare i casi intervallo.

Le modalità di realizzazione possono essere variamente definite (es. collegamento con le anagrafi degli assistiti, collegamento in rete delle unità di senologia, non necessariamente telematico, ecc.) e non sono in contrapposizione con la realizzazione di programmi di screening.

Per ottimizzare al massimo l'attività diagnostica e garantire un numero di prestazioni giornaliere sufficienti l'Unità Funzionale di Senologia Diagnostica dovrà avere apparecchiature adeguate e personale proprio. Una Unità Funzionale di Senologia Diagnostica dotata di un set minimo di apparecchiature e di personale può definirsi come MODULO BASE.

Apparecchiature. Il "modulo base", dovrebbe essere dotato di due mammografi (uno per il settore sintomatiche, l'altro per il settore asintomatiche) con relativa sviluppatrice automatica, di un ecografo, di un microscopio, di alcuni strumenti per il controllo di qualità, di 2-3 personal computers.

La produttività del modulo base è fortemente influenzata dalla distribuzione e strutturazione dei locali e dall'attenzione posta alla organizzazione del lavoro.

In condizioni ottimali, in un modulo base ben organizzato dovrebbero essere esaminate almeno 8.000 donne in un anno.

Numero e distribuzione territoriale. Il numero di Unità Funzionali di Senologia Diagnostica da attivare in un determinato territorio dipenderà dal reale "carico di lavoro" cui l'Unità sarà sottoposta (numero di donne richiedenti).

E' necessario tenere presente che un servizio efficiente farà aumentare rapidamente le richieste di prestazioni da erogare a donne asintomatiche. Con la crescita dell'utenza potrà essere opportuno passare ad un programma di screening organizzato.

In alcune sedi, le Regioni potranno attivare Unità Funzionali con compiti non solo diagnostici ma anche di coordinamento, di insegnamento e di ricerca, dotate di apparecchiature più sofisticate, idonee a risolvere problematiche diagnostiche poco frequenti come il reperimento delle lesioni non palpabili; le Unità Funzionali avranno anche il compito di pianificare ed applicare programmi di controllo e di garanzia di qualità.

Il numero esatto delle Unità Funzionali di Senologia Diagnostica e la loro ubicazione sul territorio dovranno essere valutati regione per regione, tenendo presente non solo il numero degli abitanti ma anche la densità di popolazione nelle diverse aree geografiche, la distribuzione della popolazione per età e sesso e la viabilità loco-regionale in modo che l'accesso alle strutture sia agevole.
La pianificazione del numero delle Unità e l'accreditamento delle stesse sarà stabilito dalla Regione su indicazione del Comitato Regionale; ciò eviterà l'acquisto e la distribuzione di apparecchiature a strutture che non vogliono o non sanno usarle e garantirà l'uso corretto e pieno delle stesse.

IN SINTESI
La realizzazione del programma prevede:

A) attivazione, in modo organico e razionale, possibilmente nell'ambito dei reparti di Radiologia esistenti, di UNITA' FUNZIONALI DI SENOLOGIA DIAGNOSTICA in cui siano riunite tutte le apparecchiature e le competenze necessarie all'espletamento dell'attività diagnostica.

B) Collaborazione dei MEDICI DI MEDICINA GENERALE
Il medico curante, in quanto responsabile della salute delle proprie assistite, ha il compito di coordinare l'accesso delle stesse alle Unità Funzionali di Senologia Diagnostica.
Compiti peculiari del Medico Generale:
1- informazione ed educazione sanitaria
2- esame clinico
3- individuazione, anche in collaborazione con il radiologo, del corretto iter diagnostico
4- "counselling"
Come indicato nel capitolo sullo screening, anche per l'attività di diagnostica clinica è necessario attivare programmi di formazione continua del medico di medicina generale.

C) Programma per il CONTROLLO E L'ASSICURAZIONE DI QUALITÀ
Esistono già da tempo delle direttive della Commissione della Comunità Europea al fine di ottenere sia il miglioramento della qualità delle immagini radiologiche sia la riduzione della dose; tali raccomandazioni sono riportate nella circolare del Ministero della Sanità n.62 dell'agosto 1984 e nella G.U. n.265 del 5 ottobre 1984.
Il problema più urgente è rappresentato dal controllo della qualità e della dose in mammografia. In effetti, la rapida diffusione della mammografia, se non viene sottoposta a severi controlli, va ritenuta pericolosa. In condizioni operative non controllate, si eseguono mammografie con dosi superiori a quelle mediamente necessarie (con rischio di danno indotto) e si producono immagini di pessima qualità, non idonee quindi ad evidenziare tumori di piccole dimensioni (inefficacia dell'esame).
I risultati del programma Italiano D.Q.M. (Dose e Qualità in Mammografia) effettuato nel 1986 dalle Sezioni di Senologia e di Fisica Sanitaria della SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica) e dall'Istituto Superiore di Sanità hanno evidenziato chiaramente che in moltissimi centri le condizioni operative sono inferiori ad uno standard accettabile.
Il controllo e l'assicurazione di qualità in mammografia si ottiene applicando un protocollo esecutivo estremamente dettagliato, come quello proposto nel 1992 dalla Commissione della Comunità Europea (pubblicazione DGV 775/92) e richiede il coinvolgimento interdisciplinare di varie figure professionali (radiologi, fisici, tecnici sanitari di radiologia medica).

Aspetti organizzativi.

Poiché è necessario mettere in atto un programma articolato che permetta non solo il "controllo di qualità" una tantum ma anche, e soprattutto, "l'assicurazione" che la qualità rimanga costante nel tempo, è indispensabile potenziare i Servizi di Fisica Sanitaria esistenti e predisporre dei Centri di Riferimento Regionale per la Qualità in Mammografia (C.R.Q.M.).

I C.R.Q.M., istituti su nomina della Regione, dovranno essere collocati presso qualificate Unità funzionali di Senologia Diagnostica in modo che vi sia continua disponibilità di competenze cliniche, indispensabili per un corretto controllo di qualità.

Finalità e compiti del C.R.Q.M.

- messa a punto di un protocollo operativo sia per gli aspetti clinici che per quelli fisici;
- preparare le specifiche per i contratti di acquisto; verificare, all'installazione, che la prestazione sia entro gli standard; stabilire criteri per la sostituzione delle apparecchiature;
- effettuare e coordinare i controlli periodici;
- fornire consulenza continua alle Unità funzionali di Senologia Diagnostica in modo da risolvere nel più breve tempo possibile sia problemi tecnici che clinici;
- promuovere la formazione del personale, soprattutto per l'esecuzione dei controlli quotidiani o settimanali;
- monitorare con continuità la qualità delle attrezzature, la modalità di utilizzazione;
- allestire un archivio dati.

Personale addetto e numero dei C.R.Q.M.

L'istituzione del Centro assicura la presenza delle competenze cliniche (radiologo); è indispensabile assicurare la presenza di almeno un fisico sanitario e di un operatore tecnico.

In fase iniziale può essere sufficiente la presenza di 1 C.R.Q.M. per Regione. Il Centro opererà in stretta collaborazione con i Servizi di Fisica Sanitaria esistenti.

Attrezzatura

In conformità con le linee guida europee, il Centro dovrà essere dotato di: sensitometro, densitometro manuale ed automatico, dosimetro e/o esposimetro, termometro, misuratore dei Kv e del tempo di esposizione, fotometro, fantoccio dedicato, lastre di plexiglas, filtri di alluminio, dispositivi per la misurazione della macchia focale e del contatto schermo-film, personal computer.

D) COMITATI PER LA PIANIFICAZIONE E LA VALUTAZIONE DELLE ATTIVITA' DIAGNOSTICHE IN SENOLOGIA.

COMITATO REGIONALE

Compiti:

- pianificare l'attività diagnostica senologica sul territorio mediante l'istituzione di Unità Funzionali di Senologia Diagnostica altamente produttive e l'attivazione di programmi di screening mammografico di alta qualità;
- attuare programmi di formazione degli operatori, secondo criteri stabiliti in sede nazionale;
- attivare un programma di "controlli di qualità" per le varie procedure organizzative, diagnostiche e terapeutiche cui dovranno attenersi i programmi di screening e le Unità Funzionali di Senologia Diagnostica; definire le modalità di controllo affinché i livelli di qualità siano mantenuti nel corso dell'attività (assicurazione di qualità);
- proporre un piano di accreditamento delle strutture e dei programmi;
- stabilire le modalità di esenzione dal ticket per gli esami di attività preventiva, conformemente alle indicazioni nazionali;
- consultare i rappresentanti dell'utenza.

I componenti saranno nominati dalla Regione. Nel Comitato dovranno essere rappresentate almeno le seguenti competenze: epidemiologia, organizzazione ed economia sanitaria, diagnostica e diagnostica per immagini, terapia, medicina generale, rappresentanze delle organizzazioni professionali non mediche. Saranno membri di diritto i componenti del Comitato Tecnico Regionale del programma di screening.
Il Comitato nomina un coordinatore che dovrà anche mantenere i contatti con la Commissione Oncologica.

Proposte operative in tema di prevenzione secondaria
dei tumori del colon retto

Premessa

Il carcinoma colo-rettale (CCR), in Europa, è la seconda neoplasia per frequenza sia nei maschi che nelle femmine. Nei Paesi della Comunità Europea si contano infatti circa 130.000 nuovi casi di CCR e 90.000 morti all'anno.

In Italia, i nuovi casi diagnosticati ed i pazienti deceduti per anno per questa neoplasia sono rispettivamente circa 27.000 e 15.000. Nel 1990, in Italia, è stata calcolata una prevalenza di circa 130.000 pazienti con CCR (ovvero pazienti con CCR in vita). Inoltre, le proiezioni per l'anno 2000 ipotizzano che i casi incidenti siano in crescita, con un valore pari a 34.000 nuovi casi, ovvero circa 7.000 pazienti in più rispetto al 1994.

Benché i risultati della terapia chirurgica siano buoni quando la lesione è ancora confinata nella parete intestinale (stadio A di Dukes), la maggioranza dei pazienti sintomatici (80-85% del totale) presenta tumori in stadio più avanzato e la sopravvivenza diminuisce. Un paziente con CCR infatti perde in media da 6 a 7 anni di vita rispetto a quanto atteso e la sopravvivenza a 5 anni di pazienti con tumori del colon retto globalmente considerati non supera il 40% : tuttavia l'89% dei pazienti con malattia localizzata alla parete intestinale è vivo a 5 anni, la sopravvivenza scende al 58% in presenza di metastasi regionali e al 6% in caso di malattia disseminata.

Inoltre, la terapia del CCR può determinare l'insorgenza di patologie invalidanti e una diminuzione della qualità di vita per ablazioni d'organo, colostomie, chemioterapia e radioterapia cui possono associarsi sintomi marcati.

L'insieme di questi dati sottolinea la necessità di realizzare modelli di prevenzione primaria e secondaria e di diagnostica precoce al fine di ridurre l'incidenza e la mortalità per questo tipo di neoplasia. Se appare oggi impossibile pianificare interventi preventivi di tipo primario (per le insufficienti informazioni sul ruolo di singoli fattori eziologici e per la impossibilità di trasferire nella pratica le informazioni già acquisite), è invece più concreta la possibilità di **realizzare programmi di screening e diagnostica precoce, capaci di incidere significativamente sulla sopravvivenza e sulla mortalità per CCR.**

Caratterizzazione del rischio

A) L'incidenza di CCR è molto bassa per soggetti di età inferiore ai 50 anni. Oltre questa età il rischio aumenta progressivamente in entrambi i sessi.

I soggetti di età uguale o superiore a 50 anni, privi di sintomi o di specifici fattori di rischio, sono definiti **soggetti a rischio generico per lo sviluppo di CCR.** In tali soggetti all'età di 50 anni, le probabilità di sviluppare un CCR sintomatico nei successivi 12 mesi è di 1 su 1800; all'età di 60 anni tale probabilità è di 1 su 550 uomini e di 1 su 800 donne.

In generale, da 2 a 5 italiani su 100, a seconda del sesso e delle aree geografiche, si ammalano di CCR entro i 70 anni.

B) Categorie a rischio elevato.

Sono invece da considerare **soggetti ad alto rischio per CCR** coloro che presentano specifiche **condizioni ereditarie**: poliposi adenomatosa familiare (FAP), sindromi ereditarie non poliposiche (HNPCC) e la cancer family syndrome.

Questo gruppo rappresenta il **6% di tutti i casi di CCR.**

Altri gruppi ad alto rischio sono costituiti da soggetti con positività per CCR o adenoma in familiari di 1° grado, o storia personale di tumore dell'endometrio, dell'ovaio o della mammella, di polipi adenomatosi o di CCR e di pancolite ulcerosa da lunga data. Questi gruppi rappresentano il **23% di tutti i cancri del colon-retto.**

C) La conoscenza e la diffusione dell'informazione su tali aspetti rappresenta un elemento di primaria importanza per definire la strategia di screening e diagnostica precoce nei soggetti a rischio generico e di sorveglianza nei soggetti a rischio elevato.

Priorità operative

Alla luce delle sopracitate realtà epidemiologiche e in considerazione dei più recenti dati disponibili attraverso la letteratura scientifica e della realtà socioeconomica e sanitaria del nostro Paese, sono state identificate le seguenti priorità operative:

A) Delineare **raccomandazioni per lo screening per il CCR in soggetti ad alto rischio.**

B) Definire programmi di **screening** per il CCR nella popolazione generale che dovranno essere redatti tenendo conto:

- delle più recenti acquisizioni scientifiche in termini di riduzione di mortalità in popolazioni sottoposte a screening mediante ricerca di sangue occulto nelle feci e successiva indagine colonscopica nei soggetti positivi;
- delle **linee guida stabilite in altri Paesi** della Comunità Europea e in Paesi extraeuropei o da Organismi Nazionali (Lega Italiana per la lotta contro i tumori) o Internazionali (Comunità Europea, O.M.S);
- della necessità di **censire le Aziende sanitarie** in cui sono già state avviate iniziative preventive ed identificare quelle che intendono avviare nuove proposte;
- della necessità di elaborare un programma di intervento controllato mediante screening da realizzare in aree [illegible] del Paese, in accordo con un modello operativo rigorosamente definito,

- della necessità di verificare la **compliance, l'efficacia e l'efficienza della sigmoidoscopia "per se"** nel ridurre l'incidenza e la mortalità del CCR;
- della necessità di definire l'impatto derivante dall'introduzione di **programmi di screening organizzati** sulla popolazione italiana e sulle strutture sanitarie in termini di :

a) **riduzione della mortalità e/o della incidenza** nella popolazione italiana in funzione di vari protocolli e test di screening adottabili;

b) **costi e carico di lavoro per i servizi** (laboratorio, endoscopia, anatomia patologica, chirurgia, oncologia ed epidemiologia) derivanti dai test di screening, dai test di accertamento diagnostico, dalla terapia, dal follow up clinico e dalla riabilitazione;

c) rapporto costi benefici di programmi organizzati di diagnosi precoce utilizzanti:

- solo la ricerca del **sangue occulto** nelle feci
- solo la **rettosigmoidoscopia**
- **l'una e l'altra** in popolazioni o soggetti diversi
- della necessità di **coinvolgere** a pieno titolo i **Medici di Medicina Generale**, oltre alle Strutture Ospedaliere, nella realizzazione dei programmi di cui ai punti A e B.

Screening nella popolazione generale

A) Test di screening

Metodi efficaci per lo screening del cancro colo-rettale includono la **ricerca del sangue occulto nelle feci** e la **rettosigmoidoscopia.** Non vi è una evidenza sufficiente per determinare quale di questi due metodi è più efficace o se la combinazione della ricerca del sangue occulto con la sigmoidoscopia produca maggiori benefici che l'uno dei due test da solo. Vi e una **buona evidenza scientifica per suggerire la ricerca del sangue occulto nelle feci con frequenza annuale.**

Per contro, non esiste una evidenza scientifica adeguata per suggerire con quale frequenza debba essere praticato lo screening rettosigmoidoscopico .

B) Programma di screening

Pur essendoci evidenza di efficacia dello screening nel ridurre la mortalità per carinoma colorettale, allo stato attuale non esistono i presupposti per la soluzione di un unico modello di intervento da estendere all'intero territorio nazionale.

Le conoscenze sul potenziale impatto derivante da diversi protocolli e test di screening adottabili, in termini di costi e benefici, sono infatti insufficienti.

Queste conoscenze sono indispensabili per definire con accuratezza un programma di screening del CCR per la popolazione italiana, stimarne le implicazioni organizzative e

finanziarie e creare le premesse per la sua realizzazione. Valutazioni di tale problematica rappresentano quindi un **obiettivo da perseguire in modo coordinato a livello nazionale.**

C) Valutazione dell'impatto di diversi protocolli e test di screening

In base alle precedenti considerazioni ed alle evidenze disponibili, si raccomanda di **promuovere attività integrate di valutazione** rispetto ai seguenti settori:

- **stima dell'effetto atteso sulla mortalità e incidenza** di diversi protocolli e test di screening clinicamente validati in funzione delle diverse caratteristiche di sensibilità e specificità dei test, della adesione e della copertura della popolazione.

  Tali stime richiedono sia un impegno sul piano valutativo, che utilizzi le evidenze disponibili, sia la conduzione di studi di intervento per l'acquisizione di informazioni non disponibili in Italia.

- **Stima del carico di lavoro e dei costi**, per le strutture sanitarie, derivanti dai test di screening, dai test di accertamento diagnostico, dalla terapia, dal follow up clinico e dalla riabilitazione. Analogamente, tali stime necessitano di informazioni oggi solo parzialmente disponibili, da acquisire attraverso attività pilota.

- **Stima del rapporto costi-benefici** espresso in termini degli usuali indicatori utilizzati in sanità pubblica quali: costo per caso evitato, morte prevenuta, anno di vita salvato, anno di vita salvato corretto per qualità della vita.

  Tale valutazione dovrà basarsi sulle risultanze delle prime due stime.

D) Raccomandazioni operative

Si raccomanda di **istituire un gruppo di progetto** con il compito di istruire un progetto per un **programma nazionale di screening del CCR, articolato su base regionale.**

A tale scopo il gruppo dovrà:

a) definire le condizioni e i requisiti per l'attuazione di un programma di screening;

b) pianificare e coordinare **attività pilota e studi di fattibilità** necessari per valutare l'impatto di diversi protocolli di screening.

- **Condizioni e requisiti per l'attuazione di un programma si screening.**

  Preliminarmente alla conduzione di attività pilota di screening per CCR, sarà indispensabile definire i modelli organizzativi e gestionali dello screening di cui si vuole valutare l'impatto in termini di costi e carico di lavoro.

  In particolare sarà necessario:

  1) definire i protocolli di screening, i protocolli di accertamento diagnostico, di terapia e di follow up nei soggetti positivi;

  2) definire le dimensioni ottimali e i relativi bacini di utenza delle unità di screening;

  3) identificare le strutture per la organizzazione e la valutazione dei programmi di screening e attribuire le relative responsabilità;

4) identificare i servizi di endoscopia da dedicare allo screening, la rete dei collegamenti con i servizi di riferimento di laboratorio di anatomia patologica, di chirurgia, di oncologia, di radioterapia, dei Medici di Medicina Generale;

5) definire i controlli di qualità interni ed esterni al programma per l'epidemiologia, il laboratorio, la endoscopia digestiva, la anatomia patologica e la terapia e definire i relativi standard ed indicatori di processo cui un programma deve attenersi;

6) definire i programmi di formazione e di aggiornamento per il personale partecipante ai programmi di screening;

7) definire la partecipazione attiva del Medico di Medicina Generale attraverso programmi di formazione, intervento ed incentivazione.

- **Attività pilota e studi di fattibilità per la valutazione dell'impatto di diversi protocolli di screening.**

Le attività pilota per la valutazione dell'impatto dello screening per CCR trovano giustificazione non solo nelle esigenze di valutazione rappresentate al punto C), ma anche nella prospettiva della disseminazione e della implementazione nel servizio sanitario di un intervento di sanità pubblica per la prevenzione del cancro. In particolare, per promuovere un programma di screening organizzato per il CCR è fondamentale nei prossimi 4 anni:

a) rendere attiva una rete di centri che, operando secondo protocolli espliciti, in un contesto di controlli di qualità e di valutazione dei risultati, possano essere di riferimento per la formazione, la valutazione e l'accreditamento;

b) scoraggiare la diffusione incontrollata dei test di screening per il cancro colorettale.

In questa ottica, attività pilota e studi di fattibilità andranno condotti in aree geografiche che rispondano alle condizioni e ai requisiti sopra menzionati (in particolare di monitoraggio della incidenza e mortalità del CCR e di un adeguato know how endoscopico).

- **Sulla base di queste considerazioni si raccomanda di:**

1) **identificare alcune aree geografiche in cui valutare lo screening del CCR attraverso la ricerca del sangue occulto nelle feci** con test annuale, per 4 anni. Tali aree saranno caratterizzate da un bacino di utenza tra i 250.000 e i 500.000 abitanti, di ambedue i sessi, in una fascia di età compresa fra i 50 e 69 anni. La selezione delle aree deve essere effettuata sulla base della possibilità di monitorare l'incidenza della neoplasia (presenza di un RT o attivazione di un registro di patologia) e la mortalità e della presenza di adeguate strutture diagnostico-terapeutiche. E' opportuno che vengano individuate aree su tutto il territorio nazionale in relazione anche alla diversa incidenza di neoplasia colorettale osservata tra regioni settentrionali e meridionali.

2) **Estendere per altri quattro anni l'attività di screening rettosigmoidoscopico** avviata nell'ambito di un trial controllato e randomizzato * a Torino, Genova, Biella, Milano e Arezzo, e ampliarla ad altre due aree del Centro-Sud;

** Il trial randomizzato e controllato sullo screening rettosigmoidoscopico ha come obiettivo misurare se il test eseguito una volta sola nella vita riduce il rischio individuale di carcinoma invasivo del colon-retto del 45% (e in misura corrispondente la mortalità per CCR) e stimare a quale età, tra i 55 e i 64 anni, l'esecuzione del test dia la protezione più elevata. Questo comporterebbe una riduzione teorica, in Italia, di 13.500 carcinomi invasivi ogni anno (sarebbero ancora 4.000 in meno se solo il 30% della popolazione si sottoponesse alla rettosigmoidoscopia una volta sola nella vita).*

3) **valutare, in alcune di queste aree, l'impatto derivante dalla offerta contemporanea della rettosigmoidoscopia e dalla ricerca del sangue occulto nelle feci** (l'una e l'altra, l'una o l'altra);

4) **rendere operanti modalità di formazione e di accreditamento.**

Lo studio multicentrico e programmato in Gran Bretagna (65.000 persone nel braccio di intervento e 130.000 nel braccio di controllo in 11 centri) e in Italia (19.000 persone nel braccio di intervento e 19.000 nel braccio di controllo in 5 centri).
Il CNR, progetto ACRO, e l'AIRC hanno valutato positivamente, da un punto di vista scientifico, questo studio decidendo di partecipare al finanziamento.

La sorveglianza nei soggetti a rischio elevato

A) In questo contesto il problema essenziale è identificare **soggetti appartenenti a famiglie affette da FAP o da HNPCC**, attraverso l'estensione e l'ottimizzazione di registri nazionali, poiché il rischio di CCR per i figli di soggetti affetti è molto elevato (50%).
Accanto alla realizzazione dei test genetici, che al momento sono disponibili solo per la FAP e non in modo routinario, fondamentale appare la sorveglianza endoscopica.
Nelle FAP si raccomanda una sigmoidoscopia flessibile ogni anno dall'età di 10-15 anni sino a 30-35 anni, con follow-up successivo ogni 3 anni. Nell'HNPCC si raccomanda una colonscopia ogni 2 anni dall'età di 25 anni o iniziando 5 anni prima dell'età di insorgenza del cancro nel membro della famiglia colpito più precocemente dall'affezione.

B) Per **soggetti con un parente di 1° grado** (padre, madre, sorella, fratello, figlia, figlio) **affetto da CCR** diagnosticato in età superiore a 55 anni (rischio aumentato di due volte) o in età inferiore ai 55 anni o con due parenti di 1° grado con CCR ad ogni età (rischio

aumentato di 6 volte) si raccomanda di valutare, anche sulla base delle recenti acquisizioni sperimentali di tipo genetico, l'opportunità di una sorveglianza mirata le cui caratterizzazioni saranno oggetto di definizione da parte del gruppo operativo.

C) Nei **soggetti con storia personale di CCR, di adenoma o di malattia infiammatoria del colon,** si raccomanda un follow-up colonscopico in accordo a protocolli di sorveglianza già codificati.

Per soggetti con adenomi del colon di particolare interesse appaiono i modelli di intervento mediante chemioprevenzione con fibre, calcio, anti-infiammatori non steroidei e micronutrienti, attualmente in fase di verifica sperimentale.

Linee guida per le cure domiciliari nel paziente oncologico

Un'assistenza corretta al malato neoplastico non può che derivare da una continua ed unitaria considerazione scientifica, clinica ed etica della patologia tumorale.

Guarigione e qualità di vita rappresentano le mete da perseguire: la prima non è sempre raggiungibile, la seconda rimane valore assoluto.

Il presente documento specificatamente dedicato alle cure domiciliari è stato redatto tenedo presente le raccomandazioni in tema di politica sanitaria sul cancro dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che prevede come punti cardine:

- la prevenzione;
- la diagnosi precoce e il trattamento;
- le cure palliative.

CRITERI DI ELEGIBILITA'

I criteri di eligibilità per attivare le cure domiciliari sono:

- diagnosi di malattia neoplastica;
- consenso alle cure domiciliari;
- non autosufficienza del paziente (per non autosufficienza si intende l'incapacità ad utilizzare autonomamente le strutture sanitarie esistenti nel territorio per soddisfare le proprie necessità e quindi accedere altrettanto autonomamente alle prestazioni offerte dal servizio sanitario regionale a causa di età avanzata, invalidità, infanzia trascurata e gravità della malattia);
- ambiente abitativo e familiare idoneo;
- necessità di trattamenti orientati al miglioramento di qualità di vita e al controllo dei sintomi;
- pazienti per i quali è possibile il solo controllo dei sintomi con trattamenti palliativi;
- pazienti non in fase terminale che necessitino di terapia di supporto, di monitoraggio di effetti collaterali o di trattamenti riabilitativi.

Tali criteri devono essere contestualmente presenti.

REQUISITI

Le cure domiciliari ai pazienti eligibili devono corrispondere ai seguenti requisiti:
- attuazione da parte di personale qualificato sanitario e non;
- multidisciplinarietà dell'intervento;
- continuità dei programmi di cura;

- pronta disponibilità 24 ore su 24;
- sviluppo ubiquitario ed omogeneo in ogni Azienda USL.

ASPETTI ORGANIZZATIVI

Per il raggiungimento di questi obiettivi e fortemente suggerita a livello di ciascuna Regione la costituzione di un Nucleo Operativo Direzionale per le cure domiciliari oncologiche. Tale Nucleo, che opera in raccordo con la Commissione Oncologica Regionale (C.O.R.), si suggerisce sia composto, oltre che da funzionari dell'Assessorato Regionale della Sanità, da un esponente dei:
- medici di medicina generale;
- oncologi medici;
- medici esperti in cure palliative;
- infermieri professionali;
- organizzazioni non-profit e/o di volontariato, che operano nel campo delle cure domiciliari oncologiche.

I compiti di tale Nucleo Operativo sono:

- fornire direttive per l'applicazione delle linee-guida nazionali per le cure domiciliari oncologiche, adeguandole alla realtà sanitaria della propria regione, previo un censimento delle strutture pubbliche, non-profit e/o di volontariato e private, esistenti sul territorio regionale;
- stimolare le Aziende USL alla realizzazione di tali linee-guida;
- proporre gli "standard" ed i criteri di accreditamento regionali;
- indicare gli strumenti idonei di controllo di qualità;
- avvalersi delle organizzazioni di tutela dei cittadini per attuare la carta dei servizi delle cure domiciliari oncologiche;
- redigere annualmente una relazione sullo stato di attuazione delle cure domiciliari oncologiche nelle singole Aziende USL;
- suggerire provvedimenti atti a garantire l'adeguata disponibilità a domicilio di presidi nutrizionali, sanitari e farmacologici, compresi gli oppioidi e quelli di solo impiego ospedaliero;
- monitorare l'applicazione delle norme per il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori addetti alla manipolazione dei farmaci antitumorali alla luce dei disposti del D.L.vo 10/9/94 n° 626, qualora tali farmaci siano utilizzati;
- promuovere momenti formativi a livello regionale per gli operatori -sanitari e non- delle cure domiciliari;
- promuovere un modello di cartella clinico-assistenziale unico.

Di conseguenza, ciascuna Azienda USL deve provvedere alla nomina di un responsabile delle Unità delle cure domiciliari oncologiche, individuandolo preferenzialmente fra coloro che operano sul territorio.

Per raggiungere questi obiettivi l'Azienda USL deve costituire le unità funzionali per le cure domiciliari oncologiche, articolandole a livello dei Distretti, ove questi esistono.

A tale fine ogni Azienda si avvale di personale e strutture anche appositamente convenzionate:
- proprie (dipendenti e convenzionate);
-

dei presidi ospedalieri delle Aziende USL, delle Aziende Ospedaliere, delle strutture Universitarie, degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), degli Hospices e delle R.S.A.;

- delle organizzazioni private non profit, di volontariato, private profit, che dovranno adeguarsi agli "standard" e ai criteri di accreditamento fissati dalla Regione;
- dei Servizi Sociali operanti.

Le cure domiciliari oncologiche devono configurarsi come una procedura di equipe multidisciplinare e prevedono l'intervento delle seguenti figure:
- medico di medicina generale;
- oncologo medico;
- medico esperto in cure palliative;
- infermiere professionale;
- assistente sociale e/o sanitario e/o altri operatori socio-assistenziali;
- volontario;
- altre figure specialistiche attivabili a domicilio come consulenti.

E' auspicabile che l'équipe si avvalga della presenza di uno psicologo.

Si raccomanda, nella fase realizzativa delle cure domiciliari oncologiche di avvalersi delle esperienze "pilota" già operanti:

L'organizzazione delle cure domiciliari oncologiche deve poter rispondere in modo flessibile ai bisogni sanitari e socio-assistenziali dei pazienti. Su questa base non sembra corretto identificare tra le forme già istituzionalizzate (A.D.I. e O.D.) un unico modello operativo completamente rispondente alle esigenze enunciate: Si raccomanda pertanto di procedere con l'integrazione degli stessi, in conformità alle esigenze dei singoli pazienti. Si aggiunge che anche l'integrazione tra l'ospedale e le cure domiciliari oncologiche si deve muovere in questa direzione.
In ogni caso nell'équipe andranno distinte le responsabilità terapeutiche da quelle organizzative e comunque dovrà essere utilizzata una cartella clinico-assistenziale unica dalle varie figure professionali.

Programmi di ricerca e sviluppo per la prevenzione oncologica

Prevenzione primaria e secondaria

Per alcune aree della prevenzione oncologica primaria e secondaria, soprattutto la prevenzione dei rischi da tabagismo e lo screening organizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella e della cervice uterina, le conoscenze scientifiche sono già acquisite da tempo. Gli evidenti vantaggi, in termini di riduzione di mortalità, che derivano dall'implementazione di questi interventi indicano la necessità di una tempestiva attuazione. Per alcuni aspetti, tuttavia, sono necessari programmi di ricerca specifici al fine di valutare l'adeguatezza della metodologia applicativa e i risultati raggiunti.

Le campagne antifumo devono essere adeguatamente pianificate, a livello nazionale e regionale, in modo tale da poterne valutare l'efficacia. Linee guida e criteri logistici essenziali per lo screening dei carcinomi della mammella e della cervice uterina sono stati chiaramente definiti. Tuttavia programmi di ricerca devono valutare l'efficacia di opzioni diverse che possono essere applicate in differenti situazioni regionali per meglio garantire un'alta percentuale di partecipazione, requisito essenziale per il successo di un programma di screening.

In altri settori sono necessari programmi di ricerca a lungo termine per individuare nuove situazioni di rischio, valutare l'efficacia di possibili interventi di prevenzione primaria e pianificare studi controllati per determinare la validità di nuove metodologie di screening per la diagnosi precoce di altri tipi tumorali ad alta incidenza. Fra questi appaiono di prioritaria importanza il cancro della prostata e il cancro del colon-retto .

Per il tumore della prostata, studi di limitate dimensioni sono in progetto con l'intendimento di valutare l'efficacia di singoli metodi di diagnosi precoce e di loro combinazioni.

Per il tumore del colon-retto, i risultati di studi recenti indicano la necessità di valutare l'efficacia di diverse metodiche di screening. Studi pilota multicentrici di fattibilità per valutare l'efficacia della rettosigmoidoscopia eseguita una volta nella vita sono in corso di attuazione, finanziati dal CNR (Progetto Finalizzato ACRO) e dell' AIRC.

Di recente è stata ripetutamente segnalata l'associazione tra presenza di Helicobacter Pylori (HP) e cancro gastrico. In questo ambito è utile un approfondimento per stabilire quale sia il ruolo dell'HP nella cancerogenesi gastrica.

E' importante inoltre, nell'ambito della prevenzione primaria, approfondire le problematiche relative al rischio ambientale con particolare riguardo all'inquinamento da amianto.

Diagnostica molecolare delle neoplasie a carattere ereditario

Una frazione significativa di tumori maligni umani è legata a trasmissione ereditaria. I progressi della biologia molecolare e il miglioramento delle conoscenze del genoma umano hanno consentito l'identificazione di geni responsabili di alcuni importanti forme di predisposizione ereditaria di carcinoma colorettale, della mammella e dell'ovaio, di melanoma, di carcinoma midollare della tiroide, ecc..

Le tecnologie attualmente disponibili rendono teoricamente possibile la determinazione genetica del rischio per queste neoplasie, mediante la ricerca di mutazioni dei geni responsabili. Tale ricerca può essere effettuata sul DNA ottenuto da piccole quantità di sangue. In famiglie con forme di tumore ereditario, questa indagine consente di concentrare molto precocemente l'attenzione clinica sui soggetti che presentano la mutazione responsabile del rischio di tumore, mettendo in atto specifiche forme di prevenzione e liberando al tempo stesso i soggetti negativi e la loro progenie dalla necessità di controlli clinici periodici e dall'ansia causata dal rischio di malattia. D'altra parte, per i soggetti positivi, il riscontro di mutazioni può giustificare la messa in atto di specifiche strategie volte alla prevenzione o alla diagnosi e terapia precoce della malattia neoplastica.

In base alle attuali conoscenze, appare verosimile che l'impatto della determinazione genetica di rischio si verificherà innanzitutto per due importanti forme di tumore ereditario del colon, la poliposi adenomatosa familiare e la HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) e, più in prospettiva, per almeno una forma di predisposizione ereditaria al cancro della mammella e dell'ovaio.

Poliposi familiare del colon retto

La dimensione del problema posto dalla poliposi familiare può essere percepita tenendo conto che, nei paesi occidentali, le mutazioni che portano alla malattia sono presenti in quote variabili tra 1 su 8000 ed 1 su 5000 nati. La poliposi familiare è legata a mutazioni del gene "APC". Esistono tecnologie che potrebbero consentire di identificare la mutazione responsabile della malattia in circa il 90% delle famiglie affette. L'identificazione della mutazione nel primo familiare affetto da poliposi può comportare tempi di esecuzione tecnicamente prolungati, e costi elevati. In seguito, tramite "test" mirati, di costo più ridotto e di più semplice esecuzione, è possibile analizzare rapidamente gli altri familiari malati e a rischio, identificando i portatori di mutazioni, quando possibile, prima che queste si estrinsecchino in alterazioni rilevabili.

Gli obiettivi vantaggi di tutto ciò sono evidenti. In primo luogo, sarà possibile liberare dall'ansia della malattia e dal disagio, determinati dai ripetuti controlli, gli individui che non risultano portatori della mutazione. In secondo luogo, è possibile fornire ai portatori della mutazione, identificati prima della manifestazione della malattia, specifiche indicazioni

sulle modalità dei controlli da effettuare. Concentrando l'attenzione su questi individui, è possibile minimizzare il rischio di evoluzione tumorale ed ottimizzare i tempi di eventuali terapie chirurgiche. In terzo luogo, i portatori di mutazione potranno effettuare terapie volte a ritardare o bloccare l'insorgenza dei tumori.

HNPCC

La HNPCC è frequente nei paesi occidentali. Si stima che da 1 su 200 a 1 su 2000 individui possa essere portatore di mutazioni predisponenti alla malattia. Il corretto riconoscimento delle famiglie con HNPCC e importante per la lotta contro il cancro colorettale. Malgrado ciò, è raro trovare medici e chirurghi e talora anche oncologi, che affrontino il problema della HNPCC quando si trovano a contatto con pazienti affetti da cancro del colon. Tale situazione, determinata da inadeguata informazione, si riflette purtroppo nella mortalità per cancro che si osserva nei componenti di queste famiglie in cui non vengano attuate tempestivamente strategie volte alla prevenzione dei tumori.
E' stata identificata la sequenza dei quattro geni che, nell' insieme, sono responsabili della maggior parte dei casi di HNPCC e sono necessari studi di epidemiologia molecolare per definire la frequenza delle mutazione associate alla HNPCC nel nostro paese.

Carcinoma mammario

Si può stimare che la frazione di casi legati a suscettibilità genetica sia dell'ordine del 5-10%. Recentemente, sono stati individuati due geni, definiti BRCA1 e BRCA2, le cui mutazioni sono ritenute responsabili globalmente di circa 1% dei casi di carcinoma mammario. Le conoscenze attualmente disponibili sulla struttura del gene BRCA1 rendono teoricamente possibile l'identificazione delle mutazioni responsabili della malattia in quella frazione di tumori familiari legati a questo gene, stimabile intorno allo 0.5% di tutti i casi di tumore della mammella. Tuttavia, a causa dell'elevata frequenza del cancro mammario, negli Stati Uniti e stato stimato che mutazioni ereditarie di BRCA1, predisponenti al cancro della mammella, siano presenti in circa 1/200 donne.
Allo stato attuale delle conoscenze, la mancanza di mutazioni del gene BRCA1 non può escludere la predisposizione familiare, in quanto esistono altri geni responsabili di rischio ereditario per questa neoplasia. Una risposta negativa sarebbe quindi priva di valore per la gestione clinica della paziente e della sua famiglia. Tuttavia, una rigorosa e precisa determinazione della suscettibilità al cancro mammario ed ovarico sarà senz'altro possibile nelle donne appartenenti a famiglie in cui sia stata identificata una mutazione di BRCA1.

Carcinoma ovarico

Per soggetti appartenenti a famiglie con carcinoma ereditario dell'ovaio, per il quale si assume una trasmissione autosomica dominante con penetranza dell'80%, il rischio di sviluppare la neoplasia nel corso della vita è pari al 40%. Al momento non esistono test diagnostici molecolari che consentano di identificare i soggetti a rischio. E' tuttavia utile far

confluire informazioni e campioni biologici presso il Registro Nazionale dei tumori ovarici familiari.

Lo sviluppo di test di diagnosi genetica di predisposizione al cancro dovrebbe stimolare la richiesta di opportune e precise misure di ordine legislativo e di adeguamento delle strutture sanitarie. E' necessaria una legislazione specifica, che garantisca il diritto di libera scelta informata nell'esecuzione di "test" genetici e che prevenga qualsiasi forma di discriminazione basata su diagnosi molecolare. E' necessario che le strutture e gli operatori sanitari rispondano adeguatamente, in primo luogo cercando di identificare e seguire correttamente le famiglie a rischio, anche indipendentemente dalla disponibilità, in una data struttura, di "test" genetici.
E' necessario che si lavori per creare centri con competenze multidisciplinari, adeguatamente distribuiti sul territorio e dotati di mezzi, e soprattutto, di personale in grado di affrontare le problematiche relative alla diagnosi e alla prevenzione dei tumori familiari. Questi centri dovrebbero poter offrire tutti i mezzi di supporto clinico e diagnostico, ma anche informazione e supporto psicologico per malati e familiari a rischio.
Per la complessità delle metodiche impiegate e per la delicatezza dell'interpretazione dei risultati, appare cruciale la definizione di *standard* di diagnosi molecolare che soddisfino i più rigorosi criteri scientifici. Tali *standard* devono riguardare sia le procedure metodologiche in sé, sia i criteri per la loro interpretazione. E' interesse prioritario che si creino Registri Nazionali e Banche Dati che raccolgano l'elenco e le informazioni relative alle varie famiglie italiane affette da neoplasie a carattere ereditario. Tali struttura potranno essere un punto di riferimento per oncologi, medici generici e chirurghi.
E' opportuno sottolineare che le conoscenze e la esperienze operative acquisite nella attivazione di programmi volti alla diagnostica molecolare delle neoplasie familiari si riflettono direttamente sulla messa a punto di analoghe iniziative volte all'identificazione precoce delle neoplasie cosiddette sporadiche. Questo appare particolarmente evidente per il cancro colorettale, ove si consideri che il gene oncosoppressore APC, responsabile della poliposi adenomatosa familiare, è implicato nella maggioranza, se non nella totalità, delle forme di tumore colorettale a carattere sporadico. Le mutazioni di APC pertanto possono rappresentare un marker precoce di neoplasia nella totalità dei soggetti a rischio di tumore colorettale, sia a carattere ereditario che sporadico.
Simili considerazioni potrebbero valere per altri geni, come quelli che controllano la stabilità genomica, implicati sia in neoplasie ereditarie che, probabilmente, in una vasta gamma di tumori sporadici. L'attivazione di programmi volti inizialmente alla diagnosi precoce dei tumori ereditari porterà verosimilmente, in futuro, alla messa a punto di "griglie" di markers molecolari atti alla individuazione precoce anche delle comuni forme tumorali sporadiche.

Chemioprevenzione

E' un settore che richiede programmi di ricerca con finanziamenti a lungo termine. Studi sperimentali e clinici indicano che per tumori ad alta incidenza (cancro della mammella, del colon e della prostata) per i quali non esistono indicazioni per interventi di prevenzione primaria, è possibile ipotizzare azioni preventive con la somministrazione, alla popolazione sana, di farmaci o principi attivi per lunghi periodi.

Programmi di ricerca possono includere:

a) studi applicativi sulla base dei risultati di protocolli già valutati in gruppi ad alto rischio per ragioni genetiche;

b) studi sperimentali atti ad individuare nuovi principi farmacologici ad attività preventiva e a studiarne il meccanismo d'azione.

Alcune forme di prevenzione farmacologica della poliposi familiare si sono già dimostrate efficaci, altre sono allo studio. La conoscenza del tipo di alterazione molecolare responsabile della patogenesi e la possibilità di iniziare la terapia prima dello sviluppo della malattia potrebbero consentire progressi nel settore della applicazione clinica della ricerca.

96A3281

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(8651397) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
— presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;
— presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono in Roma (Ufficio inserzioni - Piazza G. Verdi, 10) e presso le librerie concessionarie consegnando gli avvisi a mano, accompagnati dal relativo importo.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1996

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre 1996
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1996 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1996

ALLA PARTE PRIMA - LEGISLATIVA

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari:

- annuale	L. 385.000
- semestrale	L. 211.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:

- annuale	L. 72.500
- semestrale	L. 50.000

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:

- annuale	L. 216.000
- semestrale	L. 120.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:

- annuale	L. 72.000
- semestrale	L. 49.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:

- annuale	L. 215.500
- semestrale	L. 118.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:

- annuale	L. 742.000
- semestrale	L. 410.000

Integrando il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto con la somma di* **L. 96.000**, *si avrà diritto a ricevere l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1996.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L. 1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L. 2.750
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.400
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L. 134.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L. 1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L. 87.500
Prezzo di vendita di un fascicolo	L. 8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1996
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo mediante 52 spedizioni settimanali raccomandate	L. 1.300.000
Vendita singola: per ogni microfiches fino a 96 pagine cadauna	L. 1.500
per ogni 96 pagine successive	L. 1.500
Spese per imballaggio e spedizione raccomandata	L. 4.000

N.B. — Le microfiches sono disponibili dal 1° gennaio 1983. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

ALLA PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L. 380.000
Abbonamento semestrale	L. 220.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione di una fascetta del relativo abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082145/85082189

* 4 1 1 2 0 0 1 2 7 0 9 6 *

L. 6.000